

Langzeitbeobachtung von Allergikern nach sublingualer Immuntherapie mit Oralvac (plus)

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

2008

von Betty Langbein

geboren am 14.03.1984 in Weimar.

Gutachter

1. Dr. Udo Markert, Plazentalabor; FSU Jena

2. Prof. Dr. Dr. Claus Kroegel, Pneumologie und Allergologie; FSU Jena

3. Dr. Andrea Bauer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie; TU Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 8. Dezember 2008

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	- 1 -
1.1. Allgemeine Grundlagen	- 1 -
1.1.1. Allergie und Hypersensitivität	- 1 -
1.1.2. Allergene	- 2 -
1.1.3. Immunglobuline	- 4 -
1.1.3.1. Immunglobulin IgE	- 4 -
1.1.3.4. Zusammenspiel Allergen- Antikörper; Pathogenese	- 5 -
1.2. Klassifikation allergischer Reaktionen	- 7 -
1.2.1. Einteilung	- 7 -
1.2.1.1. Typ I: IgE- abhängige Reaktionen	- 7 -
1.2.1.1.1. Phasen der IgE- abhängigen Reaktion	- 8 -
1.2.1.1.2. Klinische Symptome der Typ I- Reaktionen	- 9 -
1.2.1.2. weitere Allergie- Typen	- 11 -
1.3. Diagnostik	- 12 -
1.3.1. Allergieanamnese	- 12 -
1.3.2. Hauttestungen	- 13 -
1.3.2.1. Reibetest	- 14 -
1.3.2.2. Scratchtest	- 14 -
1.3.2.3. Pricktest	- 15 -
1.3.2.4. Intrakutantest	- 15 -
1.3.3. In- vitro- Diagnostik	- 16 -
1.3.3.1. Antikörpernachweis	- 16 -
1.3.3.2. Zelluläre Testungen	- 17 -
1.3.3.3. Mediatornachweis	- 18 -
1.4. Therapie	- 18 -
1.4.1. Prävention	- 18 -
1.4.1.1. Karenz von Allergenen	- 19 -
1.4.2. Pharmakotherapie	- 20 -
1.4.3. Spezifische Immuntherapie	- 22 -
1.4.3.1. Beschreibung und Anwendung der Hyposensibilisierungs- Formen	- 24 -
1.4.3.1.1. SCIT, Subkutane spezifische Immuntherapie	- 24 -
1.4.3.1.2. nicht subkutane Hyposensibilisierungsformen	- 25 -
1.4.3.1.2.1. SLIT, Sublinguale spezifische Immuntherapie	- 25 -
1.4.3.2. Wirkmechanismus der spezifischen Immuntherapie	- 26 -
1.4.3.3. Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie	- 28 -
1.4.3.3.1. Allgemeinreaktionen	- 28 -
1.4.3.3.2. Lokalreaktionen	- 29 -
1.4.3.4. Kontraindikationen der spezifischen Immuntherapie	- 30 -
1.4.3.4.1. Relative Kontraindikationen	- 30 -
1.4.3.4.1.1. Kinder unter fünf Jahren	- 30 -
1.4.3.4.1.2. Schwangerschaft	- 31 -
1.4.3.4.1.3. Schweregrad der allergischen Erkrankung	- 31 -
1.4.3.4.2. Absolute Kontraindikationen	- 31 -
1.4.3.4.2.1. Begleiterkrankungen	- 31 -
1.4.3.4.2.2. Adrenalin- Kontraindikation / Begleitmedikamentation	- 32 -
1.4.3.4.2.3. Patienten- Compliance	- 32 -
1.4.3.5. Kontrolle des Therapieerfolges	- 32 -
1.4.3.5.1. In- vivo- Untersuchungen	- 33 -

1.4.3.5.2. In- vitro- Untersuchungen	33 -
1.5. Methodik zur Erfassung von Langzeitwirkungen von Medikamenten	34 -
1.5.1. klinische Untersuchungen	34 -
1.5.2. Anamnестische Untersuchungen	34 -
1.5.2.1. Allergietagebücher	34 -
1.5.2.2. Fragebögen	35 -
1.5.2.3. Telefonbefragungen.....	35 -
2. ZIELE DER ARBEIT	35 -
3. MATERIALIEN UND METHODEN.....	36 -
3.1. Patienten	36 -
3.2. Fragebogen	38 -
3.3. Die Durchführung der SLIT mit ORALVAC bzw. ORALVAC PLUS	49 -
3.4. Statistik.....	52 -
4. ERGEBNISSE.....	53 -
4.1. Allergieverteilung.....	53 -
4.2. Beschwerdezeiträume.....	53 -
4.3. Behandlungsdauer	55 -
4.4. Zeitraum nach Therapieende	56 -
4.5. Altersabhängigkeit	56 -
4.6. Therapiedurchführung	58 -
4.7. Allgemeinbefinden	60 -
4.7.1. Veränderung des Allgemeinbefindens	61 -
4.8. Symptome.....	63 -
4.8.1. Konjunktivitis.....	64 -
4.8.2. Rhinitis	67 -
4.8.3. Allergisches Asthma	70 -
4.8.4. Atopische Dermatitis.....	71 -
4.9. Allgemeinbefinden nach Therapie	73 -
4.10. Medikamentenverbrauch	73 -
4.11. Verträglichkeit von ORALVAC plus.....	74 -
4.12. Weiterempfehlung der SLIT mit ORALVAC (plus)	75 -
4.13. Beendigung der Therapie	75 -
4.14. Erneuter Behandlungsbedarf	76 -
4.15. Neu aufgetretene Allergien	76 -
4.16. Information über Allergie.....	77 -
4.17. Langzeitwirkung der Sublingualen Immuntherapie	78 -
5. DISKUSSION	80 -
5.1. Der allergische Marsch.....	83 -
5.2. Immunologische Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie	85 -
5.3. Sublinguale Immuntherapie	87 -
5.4. Datenerhebung	89 -
5.5. Schlussfolgerungen	90 -
6. ZUSAMMENFASSUNG	92 -

Anhang

Literaturverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

Danksagung

Ehrenwörtliche Erklärung

Lebenslauf

Publikationsliste

Abkürzungen

ÄDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CAST	cellular-antigen-simulationtest
ECP	eosinophil cationic protein)
ELISA	enzyme- linked immunosorbent assay)
EPX	eosinophil protein X
Fc	Fragment crystallizable
FEIA	fluorescence enzyme immuno assay
FEV 1	Forciertes expiratorisches Volumen der 1. Sekunde
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
RAST	Radio- Allergo- Sorbent- Test
SCIT	Subkutane Immuntherapie
SIT	spezifische Immuntherapie
SLIT	sublinguale Immuntherapie
TH	T- Helfer- Zellen
TNF	Tumor Nekrose Faktor
WHO	World Health Organisation

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Grundlagen

1.1.1. Allergie und Hypersensitivität

Man spricht von einer allergischen Reaktion, wenn ein Individuum, das nach vorherigem Kontakt mit einem harmlosen Antigen oder Allergen IgE- Antikörper produziert hat, erneut mit dem entsprechenden Allergen zusammentrifft. Dieses Allergen aktiviert IgE-bindende Mastzellen im lokalen Gewebe, anschließend kommt es zur Aktivierung ganzer, Allergie- typischer, Reaktionsketten.

In den Industrienationen kommt es zu IgE- Reaktionen durch eigentlich ungefährliche Allergene, somit ist die Allergie oft Grundlage für Krankheiten (z.B.: Asthma, Nahrungsmittelallergie, allergische Rhinitis, systemische Anaphylaxie...).

Ungefähr 50 Prozent der nordamerikanischen und europäischen Bevölkerung leiden unter allergischen Symptomen, ausgelöst durch Reaktionen auf weit verbreitete Umwelt- und Alltagsantigene.

Einst wurde der Begriff „Allergie“ von Clemens von PIRQUET 1906 geprägt, er beschrieb sie, als “eine veränderte Fähigkeit des Körpers, auf eine Fremdsubstanz zu reagieren“(Pirquet C., 1906). Da es sich hier um eine recht verallgemeinernde Definition handelt, spricht man heute im engeren Sinn von einer „Krankheit, die durch eine Immunreaktion gegenüber einem ansonsten harmlosen Antigen ausgelöst wird“. So gehört die Allergie zu einer Gruppe von Immunreaktionen, die man als Hypersensibilität oder Überempfindlichkeit bezeichnet. Charakteristisch sind nachteilige Immunmechanismen, die zu Gewebsschäden und kritischen Erkrankungen führen können.

COOMBS und GELL begründeten 1963 die Einteilung der hypersensiblen Reaktionen in vier Typen (Gell, Coombs, 1963). Alle vier Typen können, wie bereits erwähnt, Gewebsschäden und andere Symptome nach sich ziehen. Die Typen I- III werden durch Antikörper vermittelt. Zu differenzieren sind sie bezüglich der beteiligten Antigene und der Antikörperklassen. Typ I- Reaktionen beruhen auf IgE, welches zu einer Aktivierung von Mastzellen führt, wogegen die Typen II und III IgG abhängig sind. Dieses Immunglobulin löst entweder über Fc- Rezeptoren vermittelte oder phagozytische Effektormechanismen aus, diese können verschiedenen stark ausgeprägt sein, abhängig nach der jeweiligen IgG- Unterklasse und der Natur des Antigens.

Typ II- Reaktionen richten sich gegen Zelloberflächen- und Matrixantigene, und sind so für zellspezifische Gewebsschäden verantwortlich. Im Gegensatz hierzu, spezifizieren sich Typ III- Reaktionen auf lösliche Antigene, worauf Gewebsschäden aufgrund von Immunkomplexreaktionen resultieren. T- Zellen spielen bei der Typ IV- Reaktion eine grundlegende Rolle.

1.1.2. Allergene

Allergene, auch Antigene genannt, sind Substanzen, die fähig sind eine Immunantwort zu induzieren („Immunogenität“). Mit dem entstehenden Produkt (Antikörper) können diese reagieren („Spezifität“). Voraussetzungen sind die „Körperfremdheit“, die Größe (meist über 5 kD) und eine gewisse Komplexität. Es handelt sich meist um Proteine oder Glykoproteine.

Die Molekulargewichte der Allergene liegen zwischen 5 und 70 kD. Die untere Grenze ist wichtig für die Immunogenität, die obere für das Penetrationsvermögen (z.B. durch Schleimhäute). Da diese Substanzen gut wasserlöslich sind, kann sich die allergische Reaktion bereits nach Minuten manifestieren. Auch die Stabilität des Antigens ist von Bedeutung, da der Kontakt mit Immunzellen und folglich die Auslösung einer allergischen Reaktion von dieser abhängt. Besonders deutlich zeigt sich dies bei den Nahrungsmittelallergenen: weniger stabile Substanzen (wie z.B. in Obst) lösen vornehmlich ein orales Allergiesyndrom aus, wohingegen stabilere Allergene (Erdnuss, Fisch) häufig auch enterale oder systemische Reaktionen hervorrufen können.

Bei der allergischen Kontakt- Dermatitis sind die klassischen Allergene niedrigmolekulare Chemikalien, die mit T-Zellen reagieren. Diese niedrigmolekularen Chemikalien fungieren dabei als Haptene.

Besitzen Allergene verschiedener Spezies die gleiche Molekülgröße, identische biologische Funktionen und mindestens 67% Identität in der Aminosäuresequenz, so wird der Begriff Isoallergen benutzt (WHO/IUS Allergen Nomenclature Subcommittee, 1995). Kreuzreaktivitäten können bei verschiedenen Allergenen auftreten, dies begründet sich auf das Vorhandensein gleicher Epitope.

Das Allergen wird in Abhängigkeit davon, ob mehr oder weniger als 50% der getesteten Patienten mit dem entsprechenden spezifischen IgE reagieren, als major oder minor bezeichnet (Lowenstein, 1980). So haben sich die Begriffe Major- und Minorallergene bewährt.

1. Einleitung

Für die korrekte Benennung der Allergene wurde seitens der WHO eine eigene Nomenklatur entwickelt, die jedem Allergen eine alphanumerische Zeichenfolge nach dem Schema "Xxx y 0" zuordnet:

- "Xxx" steht für die ersten drei Buchstaben der biologischen Gattung, von der das Allergen stammt,
- "y" steht für den ersten Buchstaben der Spezies,
- "0" steht für eine Zahl, die sich auf die Reihenfolge der Identifizierung des Allergens bezieht.

Die Zeichenfolge "Lol p 1" steht zum Beispiel für das erste identifizierte Pollen-Allergen der Grasart *Lolium perenne* (Weidelgras) (WHO/IUS 1995).

Eine Sensibilisierung des Organismus kann über verschiedene Arten von Allergenen erfolgen: durch Inhalations- Nahrungsmittel- Kontakt- oder Injektionsallergene (z.B. Insektengift).

Auch kann man Allergene nach ihrem Auftreten über das Jahr hinweg unterscheiden, z.B. saisonal (vor allem Pollen) oder perenniale (Milben, Haustiere).

Die häufigsten Inhalationsallergene in Deutschland, werden in Abbildung 1 dargestellt.

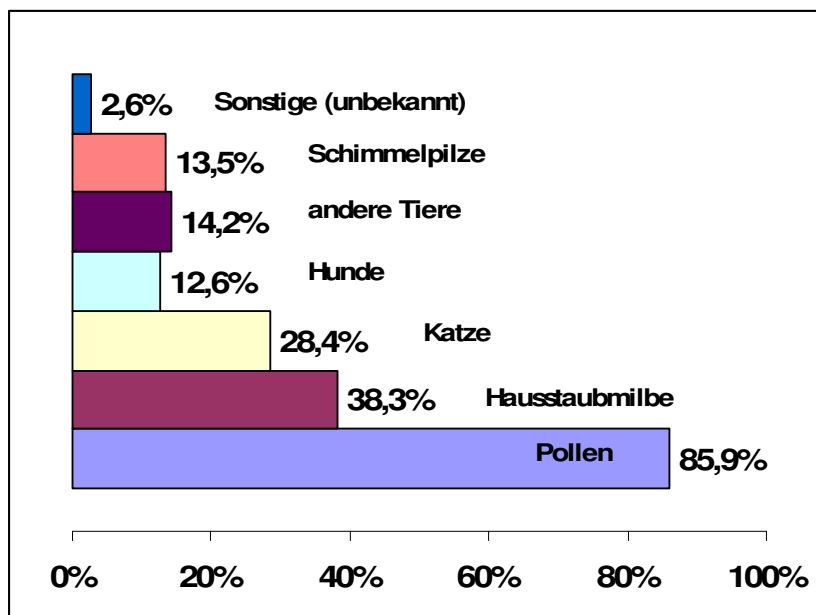


Abbildung 1 Häufigste Inhalationsallergene in Deutschland (Bergmann et al., 2002)

1.1.3. Immunglobuline

Bei den Immunglobulinen (Antikörper) handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Glykoproteinen, die als mögliche Antwort des Immunsystems nach Antigen- Kontakt von B- Lymphozyten und Plasmazellen in Körperflüssigkeiten sezerniert werden. Hier reagieren sie mit den entsprechenden Antigenen spezifisch (selektiv) und es kommt zur Antigen- Antikörper- Reaktion. Immunglobuline bestehen aus zwei (bivalente Antikörper, z.B. IgG) bis zu maximal zehn (multivalente Antikörper, z.B. IgM) Antigenbindungsstellen.

Ihre Funktion ist es, als Träger der humoralen Immunität, vor allem körperfremde und körpereigenen Antigene zu binden und zu neutralisieren (Präzipitationsreaktion). Bei den meisten Wirbeltieren sind fünf verschiedene Isotypen von Immunglobulinen bekannt (das Dimer IgA, die Monomere IgD, IgE und IgG sowie das Pentamer IgM). Da für die Hyposensibilitätsbehandlung vor allem die Typ I- Sofortreaktion von Bedeutung ist, und diese wiederum IgE- abhängig ist, wird im Folgenden nur auf diese Antikörper- Gruppe näher eingegangen.

1.1.3.1. Immunglobulin IgE

Das Immunglobulin IgE, welches auch als Reagin bezeichnet wird, wurde erstmals 1968 durch das Forscherehepaar ISHIZAKA, BENNICH und JOHANNSON beschrieben (Bennich et al, 1969). IgE ist ein Monomer und liegt im Plasma unter physiologischen Bedingungen nur in geringen Spuren vor (ca. 30ng/ml Serum) und hat einen Anteil von 1% aller Immunglobuline des Körpers. Der größte Teil des IgE ist an deren spezifische Fc- Rezeptoren (Fcε- Rezeptoren) auf Mastzellen gebunden. Kommt es zu einer Antigenbindung und einer daraus resultierenden Quervernetzung der Fc- rezeptorgebundenen IgE- Moleküle, führt dies zur Aktivierung von Mastzellen mit Degranulation proinflammatorischer Substanzen aus intrazytoplasmatischen Granula. Anschließend kommt es zur Neusynthese proinflammatorischer Mediatoren. Diese freigesetzten vasoaktiven Amine (vorwiegend Histamin) führen zur Atopie, gekennzeichnet durch Urtikaria (lokale Reaktion) und, u. U., zur Anaphylaxie (systemische Reaktion). So ist der genannte Aktivierungsmechanismus unter pathologischen Bedingungen wesentlicher Bestandteil allergischer Reaktionen vom Typ I. IgE- Antikörper finden ebenfalls Bedeutung bei der Immunabwehr von Infektionen bei

Parasiten. Somit erklärt sich auch ihre Lokalisation an den möglichen Eindringspforten des Organismus.

1.3.4. Zusammenspiel Allergen- Antikörper; Pathogenese

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Hypersensibilitätsreaktion vom Typ I um einen IgE- vermittelten Mechanismus, welcher zur IgE- Erzeugung führt und aus zwei Hauptkomponenten besteht. Im ersten Teil werden naive T- Zellen (Th0) durch Signale dazu angeregt zum Th2- Phänotyp zu differenzieren. Der zweite Abschnitt beschreibt die Aktivitäten von Cytokinen und costimulierten Signalen von Th2- Zellen, welche in B- Zellen den Wechsel zur IgE- Produktion stimulieren.

Die weitere Entwicklung einer naiven Th- Zelle, welche auf ein von einer dendritischen Zelle präsentiertes Peptid reagiert, ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Jene sind die Cytokine, denen die Th0- Zelle vor und während dieser Reaktion ausgesetzt war, sowie den spezifischen Eigenschaften des Antigens, von der Allergendosis und dem Präsentationsweg (Janeway et al. 2002). Ebenso spielt auch die Dauer des Vorgangs eine Rolle (Rogers et al. 1999). Während Interleukin 4 (IL-4) die Entwicklung von Th2- Zellen fördert, ist Interleukin 12 (IL-12) für die Entwicklung von Th1- Zellen verantwortlich. Da IgE- Antikörper, wie bereits erwähnt, auch bedeutenden Anteil an der Parasitenabwehr haben, sind die Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems in den potentiell-gefährdeten Bereichen darauf spezialisiert, solche Cytokine freizusetzen, die Th2- Reaktionen auslösen (Janeway et al. 2002). Ist die Differenzierung zu Th2- Zellen erfolgt, so wird von diesen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 und IL- 13 sowie TGF- β (tumor growth factor) in die Umgebung abgegeben (Romagnani et al. 1996, Janeway et al. 2002).

Die Aktivierung und Vermehrung von Th1- Zellen wird durch IL- 10 und TGF- β gehemmt, IL-4 und IL-13 treten mit den Rezeptoren an der Oberfläche von B- Zellen in Wechselwirkung, wie in **Abbildung 2** verdeutlicht. Es erfolgt eine Signalübertragung durch Aktivierung der Janus- Tyrosinkinasen JAK 1 und JAK 3. Dies führt wiederum zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT 6. Somit ist der Isotypenswitch zur IgE- Produktion möglich. Das zweite Signal für den Isotypenswitch zu IgE, ist eine costimulatorische Wechselwirkung zwischen dem CD40- Liganden (CD154) an der Oberfläche der T- Zelle und CD40 an der Oberfläche der B- Zelle (Janeway et al. 2002, Niess et al. 2000). Diese Phase entspricht der Sensibilisierung des Körpers auf das Allergen.

1. Einleitung

Sobald es zur Produktion von IgE gekommen ist, kann diese durch basophile Zellen, eosinophile Zellen und Mastzellen weiter vorangetrieben werden. Die genannten Zellen sind fähig, durch ihren hochaffinen IgE- Rezeptor dieses zu binden. Es kommt zur Aktivierung der Mastzelle am Eintrittsort des Allergens, wenn es zur Vernetzung von zellgebundenen IgE durch Allergene kommt. Basophile, Eosinophile und Mastzellen können miteinander in Wechselwirkung treten. Das Wachstum, die Differenzierung und letztendlich die Aktivierung von Basophilen und Eosinophilen wird durch IL- 3, IL- 5 und GM- CSF beeinflusst.

Eosinophile können durch die Bildung des major basic protein eine Degranulation von Mastzellen und Basophilen verursachen (Janeway et al. 2002). Folgend kommt es zur Ausschüttung von inflammatorischen Lipidmediatoren, Cytokinen und Chemokinen. Die genannten Mediatoren sind Bestandteil der akuten als auch der chronischen Entzündungsreaktion. Das biogene Amin Histamin ist eines der wichtigsten Mediatoren, es führt zur erhöhten Gefäßpermeabilität, Kontraktion der glatten Muskulatur, Vasodilatation, Schleimsekretion und Pruritus (Bachert 2003). Diese Phase stellt die Effektormechanismen dar.

Das Allergen wird beim erstmaligen Kontakt mit dem Organismus zunächst als fremd erkannt, es kommt zur beschriebenen Sensibilisierung. Die anschließende Prägung des Immunsystems gegenüber diesem Allergen, ist durch ein relatives Überwiegen der Th2- Zellen gekennzeichnet. Außerdem kommt es zur Prägung von Gedächtniszellen, die beim wiederholten Kontakt schneller und auch ohne Cytokinkostimulation aktiviert werden. Mastzellen sind in der Lage, beim erneuten Kontakt sofort ihre präformierten Hormone und Enzyme auszuschütten.

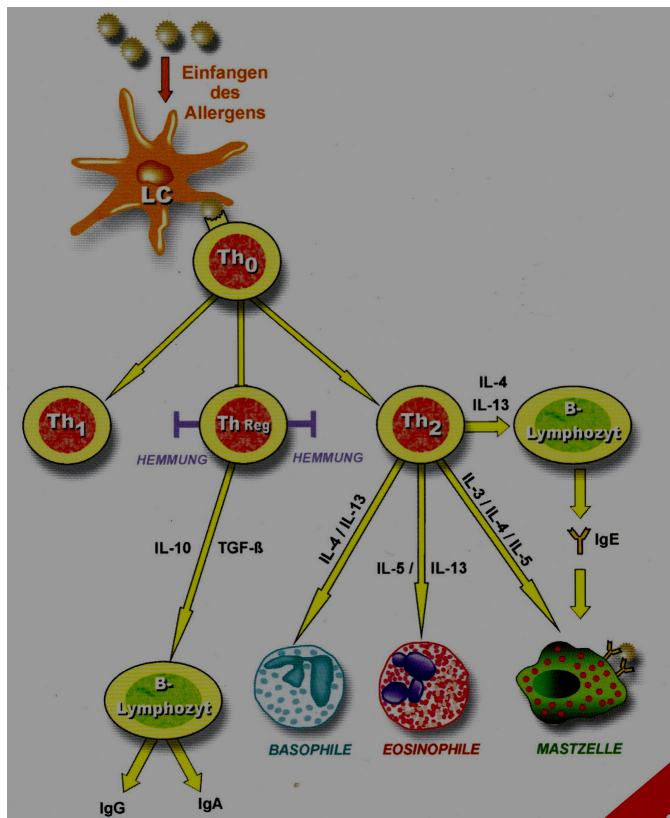


Abbildung 2: Schematische Darstellung der humoralen und zellulären Immunmechanismen bei Typ I-Allergie (Moingeon 2005)

1.2. Klassifikation allergischer Reaktionen

1.2.1. Einteilung

Die bekannten Hypersensitivitätsreaktionen wurden 1963 von COOMBS und GELL in vier verschiedene Typen eingeteilt. In der alltäglichen Praxis ergeben sich jedoch häufig Überschneidungen zwischen den einzelnen Typen. Die Typen I-III sind durch Antikörper vermittelt, der Typ IV dagegen durch T- Zellen. Für das Verständnis der Hyposensibilisierungsbehandlung ist vor allem die Typ I-Sofortreaktion von Bedeutung.

1.2.1.1. Typ I: IgE- abhängige Reaktionen

Die Grundlage verschiedener allergischen Erkrankungen ist eine IgE- abhängige Immunantwort. Ein relativ hoher Prozentsatz (ca. 10 %) der Bevölkerung neigt aufgrund genetischer Disposition zu Urtikaria, Rhinitis allergica, allergischem Bronchialasthma bis hin zu der Maximalform der Typ I- Reaktion: dem anaphylaktischen Schock. Die

Betroffenen werden als Atopiker bezeichnet, die atopische Disposition wird wahrscheinlich autosomal vererbt, wobei die Ausprägung der Erkrankung innerhalb einer Familie variiert.

Der Unterschied zwischen Atopikern und Nicht- Atopikern besteht in der IgE-Produktion: atopische Individuen bilden gegen bestimmte Antigene vorwiegend IgE, während nicht-atopische Menschen überwiegend andere Isotypen (IgM oder IgG) und nur kleine Mengen IgE bilden. Diesem Phänomen liegt eine gestörte Regulation der IgE-Synthese zugrunde.

Nur bestimmte Antigene, meist Proteine, wie z.B. Hausstaubmilben, Pflanzenpollen, manche Medikamente oder Nahrungsmittel, sind in der Lage IgE- abhängige Überempfindlichkeitsreaktionen auszulösen. Weitgehend unklar ist, warum nur manche Antigene als starke Allergene wirken.

1.2.1.1.1. Phasen der IgE- abhängen Reaktion

Nach Antigenexposition wird ein (allergen-)spezifisches IgE gebildet (Sensibilisierungsphase). Die Differenzierung von B- Zellen zu IgE- sezernierenden Plasmazellen steht unter der Kontrolle allergenspezifischer T- Helferzellen, die insbesondere durch IL-4 die Umschaltung der Plasmazelle zur IgE- Produktion bewirken. Gebildet wird IL-4 vornehmlich von TH2- Helferzellen.

Die nächste Stufe ist die Bindung des IgE an die hochaffinen Fcε- Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten. Dadurch erwerben diese Zellen einen spezifischen Allergenrezeptor auf ihrer Oberfläche.

Beim nächsten Allergenkontakt erfolgt die Bindung des Allergens an das zellgebundene IgE der Mastzellen und basophilen Granulozyten. Die Allergenbindung bewirkt eine Kreuzvernetzung der Fcε – Rezeptoren und dadurch eine Aktivierung der Zellen. Hierdurch kommt es zu einer sofortigen lokalen Bereitstellung hochaktiver biologischer Mediatoren (Histamin, Prostaglandine, Leukotriene...). Da es schon Sekunden nach dem Kontakt mit dem Allergen zur Auslösung klinischer Symptome kommt (hervorgerufen durch Mediatoren) nennt man diese Reaktion auch „Allergie vom Sofort- Typ“ (Sofortreaktion). Histologisch sind eine Vasodilatation und ein interstitielles Ödem zu beschreiben.

2-4 Stunden nach dem Allergenkontakt kann man eine so genannte Spätphasenreaktion beobachten. Dichtes Infiltrat aus eosinophilen Granulozyten und T- Zellen sind

histologisch nachzuweisen. Bei chronischem Verlauf der Reaktion, insbesondere bei andauernder Allergenexposition, kann dies zu irreversiblen Gewebsschädigungen führen.

1.2.1.1.2. Klinische Symptome der Typ I- Reaktionen

Typ I- Reaktionen an der Haut manifestieren sich als allergische Urtikaria, gekennzeichnet durch starken Juckreiz, flächenhafte Rötung und Ausbildung von Quaddeln.

Die Reaktionen der Schleimhäute hängen von deren Lokalisation ab: Am häufigsten findet man die Rhinitis allergica durch Manifestation an der Nasenschleimhaut.

Die Symptomatik der Urtikaria bzw. der Rhinitis beruht im Wesentlichen auf der histaminbedingten Vasodilatation und Exsudation von Plasmabestandteilen in das Bindegewebe der Haut und Schleimhäute. An der Körperhaut kommt es zur Bildung von Quaddeln, an Schleimhaut zur verstärkten Schleimsekretion.

Diese Reaktionen können durch H₁- Rezeptor- spezifische Antihistaminika vollständig inhibiert werden.

Die Reaktion kann durch verschiedene Wege ausgelöst werden: durch direktes Einbringen des Allergens in die Haut (Insektenstich), indirekt nach Resorption des Allergens über die Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts (Nahrungsmittel), die Atemwege (Pollen) oder nach Injektion (Medikamente).

Histamin bewirkt im Gastrointestinaltrakt neben der Hyperämie und der erhöhten Gefäßpermeabilität eine Kontraktion der glatten Muskelzellen. Eine verstärkte Darmperistaltik und Sekretbildung sind die Folge. Als akut klinische Symptome werden u.a. Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen und Durchfall beschrieben. Bei chronischem Verlauf kann es aufgrund von Blutverlusten zu einer Anämie, wegen der Maldigestion und- absorption zu Steatorrhoe, zur Hypoalbuminämie und Anorexie kommen.

Bei IgE- abhängigen Reaktionen in der Lunge wirken die Mastzell- Mediatoren nicht nur auf die Endothelzellen der Blutgefäße, sondern auch auf die glatten Muskelzellen der Bronchiolen. Dies führt zu deren Kontraktion, zur Erhöhung des Atemwiderstandes (Obstruktion) und, unter Umständen, zum Vollbild des allergischen Bronchialasthmas mit verminderter Ventilation und starker Atemnot. Auch kommt es, neben der Obstruktion durch die Kontraktion der Bronchialmuskeln, zur verstärkten Produktion eines zähflüssigen Bronchialsekrets. Dieses Sekret, hervorgerufen durch die verstärkte

1. Einleitung

Kapillarpermeabilität, führt ebenso zur bronchialen Obstruktion und Verstärkung der Atembeschwerden. Bei chronischem allergischem Asthma ist die glatte Muskulatur der Bronchiolen durch die ständige Kontraktion hypertrophiert und oft überempfindlich auf exogene konstriktorische Stimuli. Die gewebsschädigende Wirkung der eosinophilen Granulozyten in der Spätphasenreaktion trägt ebenfalls zur Störung der Lungenfunktion und zur Schädigung des Parenchyms bei. Die Therapie des allergischen Bronchialasthmas erfolgt aus diesen Gründen nicht (allein) mit Antihistaminika, sondern auch mit Glukokortikoiden, die die Synthese der zugrunde liegenden Zytokine hemmen. Auch hier kommt es bei chronischen Verläufen vermehrt zu Infektionen (Bronchitiden), bedingt durch die verminderte Ventilation und die verstärkte Schleimbildung. All dies trägt zu irreversiblen Schäden des Lungenparenchyms bei.

Den gesamten Organismus können sehr schwer verlaufende Typ-I- Reaktionen betreffen und schädigen. Diese systemische Reaktion wird als Anaphylaxie bezeichnet. Wenn es, wie in den meisten Fällen, auch noch zum Abfall des Blutdruckes kommt, spricht man vom anaphylaktischen Schock. Ursache dieser Reaktion ist die systemische Applikation des Allergens, sei es durch Injektion eines Medikamentes, Insektenstich oder durch die großflächige Absorption über die Haut oder Schleimhäute. Vasodilatation und Exsudation von Plasma führen zu einem generalisierten Blutdruckabfall und zu einem Kreislaufschock, der sogar tödlich verlaufen kann. Die kardiovaskulären Effekte werden durch Konstriktion der Atemwege, durch Hyperperistaltik und Exsudation im Magen-Darmtrakt und durch urtikarielle Reaktionen der Haut begleitet und verstärkt. Mittel der Wahl bei einer Schocksituation ist Adrenalin. Es erhöht den Gefäßtonus und antagonisiert die Bronchokonstriktion. Da die Wirkungslatenz von Glukokortikoiden zu lang ist, um eine akute Reaktion abfangen zu können, liegt ihr Einsatzspektrum vornehmlich bei persistierendem Bronchospasmus und/ oder Hypotonie. Antihistaminika werden teilweise auch verwendet, sind jedoch bei schwer verlaufenden systemischen Reaktionen weniger wirksam.

1.2.1.2. weitere Allergie- Typen

Allergietyp		Kurzbeschreibung
Typ II		
Antikörper-medierter, zytotoxischer Typ	a	Es kommt zur Bildung von IgG- oder IgM- Antikörpern gegen Antigene, die an Zelloberflächen oder an der extrazellulären Matrix körpereigener Zellen gebunden sind. Durch Komplement, Makrophagen und NK- Zellen werden die betroffenen Zellen durch Zellyse zerstört. Dabei kann es auch zur Schädigung des umgebenden Gewebes kommen. <i>Bsp.:</i> Thrombopenie, hämolytische Anämie, Agranulozytose, Goodpasture- Syndrom
an zellgebundenen Antigenen	b	Bildung von Antikörpern gegen Zelloberflächenrezeptoren. Es kommt zur Überstimulierung der betroffenen Zellen durch die Interaktion zwischen gebildeten Antikörpern und den Rezeptoren. <i>Bsp.:</i> chronische Urtikaria (mit Bildung von Autoantikörper gegen den IgE- Rezeptor) Basedow- Erkrankung (mit Bildung von Autoantikörpern gegen TSH- Rezeptoren)
Typ III		
Immunkomplexvermittelte Reaktionen		Bildung von Antikörpern gegen lösliche Antigene. Anschließend kommt es zur Bindung der gebildeten Antikörper an die gelösten Antigene. Es kann zu Komplex- Formierungen kommen, in denen sich viele Antikörper mit vielen Antigen- Molekülen zu sog. Immunkomplexen zusammenlagern. Der Grund für diese Verbindungen ist, dass sowohl Antikörper als auch die Antigene multivalent sind. Die gebildeten Immunkomplexe können sich in dem Kapillarsystem ablagern, oder auch Komplement aktivieren, was eine Entzündungsreaktion nach sich ziehen kann. <i>Bsp.:</i> Arthus- Reaktion, Serumkrankheit, systemische Lupus Erythematoses
Typ IV		
T-Zellabhängige Reaktionen	a 1	Durch die Aktivierung von Th1- Zellen kommt es zum Start des Makrophagensystems. Die Reaktion richtet sich gegen lösliche Antigene. <i>Bsp.:</i> Kontaktdermatitis, Reaktion wird beim Tuberkulin- Test genutzt
	a 2	Aktivierung von Th2- Zellen, was wiederum Eosinophile aktiviert. Auch hier richtet sich die Reaktion gegen lösliche Antigene. <i>Bsp.:</i> chronische allergische Dermatitis, chronisches allergisches Asthma
	b	Aktivierung von zytotoxischen Lymphozyten, es kommt zur Lyse der betroffenen Zellen, da sich die Reaktion gegen zell- gebundene Antigene richtet. <i>Bsp.:</i> Kontaktdermatitis, Stevens- Johnson- Syndrom, chronische allergische Rhinitis
Pseudoallergische Reaktionen		Finden im klassischen System von Coombs und Gell keine Berücksichtigung, spielen im klinischen Alltag aber eine wichtige Rolle: Es sind Überempfindlichkeitsreaktionen, die klinisch nicht vom

IgE- vermittelten Typ-I- Sofortreaktionen zu unterscheiden sind, bei denen aber keine Beteiligung einer spezifischen Immunantwort erfolgt. Spezifische IgE- Antikörper sind somit bei Pseudoallergien nicht nachweisbar. Ein typisches Modell für eine Pseudoallergie ist die Acetylsalicylsäure- Intoleranz. Viele Hinweise deuten auf eine wesentliche Rolle von basophilen Granulozyten und Leukotrienen bei der Pathogenese pseudoallergischer Reaktionen hin, die im Übrigen auf Insektenstiche vermutet werden. Es handelt sich um anaphylaktoide Reaktionen ohne jeden Nachweis einer immunologischen Sensibilisierung (negativer Hauttest und RAST, negative in-vitro-Histaminfreisetzung, negativer CAST- ELISA). Pseudoallergische Reaktionen erklären möglicherweise das Auftreten von anaphylaktoiden Reaktionen nach Hymenopterenstichen bei Patienten mit Urticaria pigmentosa ohne nachweisbare Sensibilisierung. Ob bei diesen pseudoallergischen Reaktionen eine spezifische Immuntherapie wirkt, ist nicht eindeutig geklärt, aber fraglich.

1.3. Diagnostik

1.3.1. Allergieanamnese

Ziel der allergologischen Diagnostik, ist es allergologische Erkrankungen zu erkennen bzw. Erkrankungen anderer Ursache auszuschließen. Dementsprechend sollte bei jeder Diagnostik eine ausführliche Anamnese an erster Stelle stehen, diese kann bereits Hinweise auf klinisch- relevante Sensibilisierungen geben, die dann durch Haut-, in vitro und Provokationstestungen bestätigt werden.

Nach Erkrankungen des atopischen Formenkreises (allergische Rhinitis/ Rhinokonjunktivitis, atopische Dermatitis und allergisches Asthma) sollte in der Eigenanamnese gefragt werden.

Ferner sollte der Patient Auskunft geben über Beschwerden, Zeitpunkt der Erstmanifestation, Symptom- auslösende Faktoren sowie Abhängigkeit der Beschwerden von Ort (Wohnung, Arbeitsplatz, im Freien) und Zeit (Tages- Jahreszeit). Fragen nach Haustierhaltung, Luftfeuchtigkeit in der Wohnung, das Vorhandensein von Teppichen oder Zimmerpflanzen oder nach dem Schlafumfeld sollten dann in Erscheinung treten, wenn die Ursache im häuslichen Milieu des Patienten vermutet wird. Außerdem kann eine Berufsanamnese bzw. weiterführende Fragen über Hobbys in Betracht kommen. Obligat sind ferner Fragen nach begleitenden Erkrankungen, insbesondere der Atemwege und des Herz- Kreislauf- Systems, sowie nach vorangegangenen Operationen.

Eine tiefgründige Medikamentenanamnese ist für die Diagnosestellung einer Arzneimittelallergie, aber auch hinsichtlich der allergologischen Diagnostik und Behandlung (spezifische Immuntherapie) von Bedeutung. Abgerundet wird die Anamnese durch gezielte Fragen über bislang erfolgter Diagnostik und Behandlungsmaßnahmen.

Die Familienanamnese soll über allergische Erkrankungen, insbesondere atopischer Art (atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma bronchiale) bei Verwandten I. Grades Auskunft geben, und somit über familiäre Atopiebelastung informieren.

1.3.2. Hauttestungen

Hauttestungen haben bei der allergologischen Diagnostik neben den in- vitro- Testungen einen hohen Stellenwert. Der Hauttest entspricht genauso genommen einer kutanen Provokation und kann Aussagen hinsichtlich des Vorhandenseins einer spezifischen kutanen Immunantwort geben.

Besprochen werden im Folgenden die zur Diagnosestellung einer IgE- vermittelten Sensibilisierung geeigneten Testmethoden, die in Abhängigkeit von der vermuteten Schwere der Sensibilisierung und der Potenz des Allergens eingesetzt werden. Die Allergene werden hierbei in Kontakt zu den Mastzellen der Dermis gebracht. Dies führt zu einer Mastzelldegranulation, falls spezifisches IgE an Fcε- Rezeptoren auf der Oberfläche der Mastzelle gebunden ist. Die Sensitivität des Reibe-, Scratch-, Prick- und Intrakutantests nimmt in der Reihenfolge der Aufzählung zu, die Spezifität jedoch ab. Ebenso steigt aber auch das Risiko einer systemischen anaphylaktischen Reaktion.

Praktisches Vorgehen:

Die Auslösung einer Anaphylaxie ist möglich, wenn Allergene über die Haut in die Zirkulation gelangen. Daher muss der Patient über die Gefahren des Hauttests aufgeklärt werden, der aus dem gleichen Grund nur in Anwesenheit entsprechend geschulten Personals in Notfallbereitschaft durchgeführt werden sollte. Die Testungen werden am Unterarm durchgeführt, um im Falle einer schweren Reaktion durch Unterspritzen mit Adrenalin oder Abbinden der Extremität eine weitere Aufnahme der Allergene in die Zirkulation zu verhindern. Das Auftragen der Allergene erfolgt nach Reinigung der Haut mit Alkohol oder Seife. Vor dem Auftragen der Testsubstanzen werden die Teststellen mit einem wasserfesten Filzschreiber markiert. Zur Beurteilung einer Reaktion bzw. zum

Ausschluss falsch negativer/ falsch positiver Reaktionen werden stets auch negative (physiologische Kochsalzlösung) und positive Kontrolllösungen (Histaminchlorid, Konzentration 10mg/ml beim Pricktest) auf die Haut aufgebracht. Eine positive NaCl-Kontrolle deutet auf einen urtikariellen Dermographismus hin, eine negative Histaminkontrolle ggf. auf die Einnahme antiallergischer Medikamente (z.B. Antihistaminika). In beiden Fällen ist der Hauttest nicht auswertbar. Aus diesem Grunde sollten antiallergisch wirksame Medikamente vor Durchführung eines Hauttests abgesetzt werden.

1.3.2.1. Reibetest

Der Reibetest wird bei Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung oder eine Kontaktallergie vom Soforttyp (z.B. Kontakturtikaria) durchgeführt. Das native Allergen wird, eventuell nach vorherigem Abriss des Stratum corneum („stripping“), durch 10maliges Reiben auf einer Fläche von 5x 5cm auf die Innenseite des Unterarms aufgebracht. Als positive Reaktion wird das Auftreten perifollikulärer urticae beurteilt, die oftmals bereits nach wenigen Minuten entstehen. Die endgültige Beurteilung erfolgt nach 20 Minuten.

1.3.2.2. Scratchtest

Der Scratchtest wird häufig bei der Diagnostik einer Arzneimittel- oder Nahrungsmittelallergie durchgeführt. Ein Vorteil dieses Testes ist die Möglichkeit der Testung von pulverisierten Allergenen. Die Haut wird zunächst mit einer Lanzette oberflächlich über eine Länge von 1cm eingeritzt, ohne dass Blut austritt. Anschließend werden die Allergene aufgetragen. Die Ablesung erfolgt nach 20 Minuten. Beurteilt werden die Erythem- und Quaddelreaktion in Analogie zum Pricktest. Im Falle eines negativen Testergebnisses kann das Allergen zum Nachweis von Spättyp- Reaktionen z.B. mittels einer Aluminiumkammer abgeklebt und der Test nach 24 Stunden erneut abgelesen werden.

1.3.2.3. Pricktest

Nach Auftragen der Allergene auf die markierten Hautstellen wird die Haut mit einer Lanzette, mit einer Spitze von 1mm Länge, oberflächlich eingestochen. Verwendet werden kommerziell erhältliche standardisierte Allergenextrakte (Bienen- und Wespengift, Inhalationsallergene). Gut standardisierte Nahrungsmittel- Extrakte sind kaum erhältlich, daher werden bei der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie häufig native Allergene verwendet. Beim „Prick-zu-Pricktest“ wird die Lanzette vor dem Anstechen der Haut zunächst in das zu testende Nahrungsmittel gestochen. Nach 20 Minuten erfolgt die Entfernung der Testsubstanzen und die erste Testablesung. Zu diesem Zeitpunkt ist in den meisten Fällen das Maximum der Reaktion zu erwarten. Die Beurteilung erfolgt anhand des Durchmessers der entstandenen Quaddel und des Erythems. Eine weitere Ablesung kann nach sechs Stunden durchgeführt werden, da eine Spätphase- Reaktion in Analogie zum Asthma bronchiale auftreten kann. In seltenen Fällen kommt es zur Spätreaktion nach 24-48 Stunden, die einer Reaktion vom Typ IV nach COOMBS und GELL entspricht. Ein sogenanntes „Atopie- Screening“ beinhaltet die bei Patienten mit atopischer Diathese relevanten Allergene.

1.3.2.4. Intrakutantest

Intrakutantests werden durchgeführt, wenn der Verdacht auf eine Sensibilisierung besteht, der Pricktest aber negativ ausgefallen ist.

Es wird ein Volumen von 0,02-0,05 ml einer Testlösung (Verdünnung i.d.R. 1:100 im Verhältnis zur Pricktestlösung) mithilfe einer Tuberkulinspritze und einer Kanüle der Größe 21 intrakutan appliziert, so dass sich eine kleine Quaddel bildet. Die Auswertung erfolgt wie beim Pricktest anhand des Durchmessers der entstehenden Quaddel und des Erythems. Eine Ablesung erfolgt auch hier nach 20 Minuten, 6 und 24 Stunden. Relativ häufig treten irritative Reaktionen auf, was bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden muss.

1.3.3. In- vitro- Diagnostik

Ein komplementäres Verfahren zu den Hauttestungen ist die Bestimmung der spezifischen IgE- Antikörper im Serum. Eine bedeutende Rolle spielt die in-vitro- Diagnostik bei der Testung von Allergenen, die nicht in standardisierter Form erhältlich sind (z.B. bei Nahrungsmittelallergie), und bei Vorliegen von Kontraindikationen für einen Hauttest; Indikationen sind: bei Hauterkrankungen im Bereich der Teststellen, Einnahme, den Test beeinflussenden Medikamenten, vorbekannte Anaphylaxie oder hochgradige Sensibilisierung gegenüber dem zu testenden Allergen. Schwere Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems, der Lunge sowie unbekannte Potenz des zu testenden Allergens gelten als relative Kontraindikationen. Auch bei Kleinkindern stellt sich die Blutabnahme als weniger traumatisierend dar, als die Durchführung von Hauttests.

Vorteile der in-vitro- Diagnostik sind die risikolose Bestimmung der IgE- Antikörper sowie die Unabhängigkeit von Medikamenteneinnahme und Krankheitssymptomen. Als Nachteil ist der hohe finanzielle Aufwand zu nennen.

Zur Verlaufskontrolle allergischer Erkrankungen werden zunehmend Entzündungsmediatoren im Serum und in Körperflüssigkeiten bestimmt.

1.3.3.1. Antikörpernachweis

Antikörper der Klassen IgE und IgG werden im Allgemeinen Enzym- immunologisch oder radioimmunologisch im Serum nachgewiesen. Angewendet werden vor allem die Enzym- immunologischen Verfahren, üblicherweise wird aus traditionellen Gründen für beide Verfahren die Bezeichnung RAST (Radio- Allergo- Sorbent- Test) verwendet.

Die Bestimmung des Gesamt- IgE im Serum erfolgt im Allgemeinen durch ELISA (enzyme- linked immunosorbent assay). Die angegebene Einheit ist üblicherweise kU/l, U/ml, wobei 1 kU laut der WHO 2,47ng/ml entspricht. Kommt es zur Erhöhung des Gesamt- IgE im Serum kann dies allenfalls als Hinweis auf eine allergische Erkrankung interpretiert werden, da auch andere nicht- atopische Erkrankungen mit einem erhöhten IgE- Spiegel einhergehen (z.B. Parasitosen und entzündlicher Dermatosen). Bei Werten >100 kU/l besteht beim Erwachsenen der Verdacht auf eine Atopie.

Das Cap- FEIA- System (fluorescence enzyme immuno assay) dient heute der Bestimmung der spezifischen Antikörper der Klasse IgE. Die Allergene (Inhalations- und

Nahrungsmittelallergene) werden an Polystyrol gekoppelt, und es werden hier die Klassen 0-6 unterschieden.

In Analogie zum spezifischen IgE können auch Antikörper der Klasse IgG sowie dessen Subklassen im Serum bestimmt werden. Der Allergen- spezifische IgG- Spiegel steigt in der Regel unter Immuntherapie an, ist jedoch kein sicheres Zeichen einer klinischen Effektivität.

1.3.3.2. Zelluläre Testungen

Bei der Diagnostik der Allergie vom Soforttyp kann die Beurteilung der Histaminfreisetzung (Histamin- Release) komplementär eingesetzt werden, wegen dem hohen labortechnischen Aufwand wird dies jedoch nicht routinemäßig durchgeführt. Spezifisches IgE ist an der Oberfläche der Mastzellen gebunden, wenn eine Sensibilisierung vorliegt, so dass es bei Inkubation mit den entsprechenden Allergenen in-vitro zu einer Degranulation und zur Freisetzung entzündlicher Mediatoren kommt. Das freigesetzte Histamin kann nun im Überstand radioimmunologisch oder fluorimetrisch gemessen werden. Ausgedrückt wird die % Histaminfreisetzung als relativer Anteil des in den Leukozyten enthaltenen Histamins.

Bei dieser Methode wird, anders als bei der Messung des spezifischen IgE im Serum, auch die Reaktionsfreudigkeit der Mastzellen („releasability“) mit gemessen. Diese wird über das zellgebundene, für eine anaphylaktische Reaktion relevante IgE vermittelt. Eine Korrelation zeigt sich für Graspollen- und Birkenpollenallergiker zwischen der Freisetzung von Histamin aus Basophilen und den Beschwerden während der Pollenflugsaison (Winther et al, 1999).

Auch der CAST (cellular-antigen-simulationtest) kann ergänzend zur Diagnostik der Allergie vom Soforttyp eingesetzt werden. Eine besondere Rolle spielt dieser bei der Diagnostik der Insektengift- und Arzneimittellergie. Eine erhöhte Leukotrienproduktion kann auch bei Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis nachgewiesen werden (Medralla et al, 1997). Es ist erwiesen, dass die Leukotrienproduktion in der Pollensaison höher ist als außerhalb (Ferrer et al, 1996).

1.3.3.3. Mediatornachweis

Bei der allergischen Entzündung werden aus verschiedenen Immunzellen Mediatoren freigesetzt. Diese können dann zur Bestimmung des Schweregrades einer allergischen Reaktion bzw. der Krankheitsaktivität im Serum, Urin und Körpersekreten gemessen werden.

Neben den T- Lymphozyten sind bei der allergischen Entzündung auch Eosinophile, Mastzellen, Basophile und aktivierte Endothelzellen beteiligt, so dass sich eine Vielzahl von Mediatoren und Zytokinen für die in- vitro- Bestimmung eignen. Bedeutsame Mediatoren für die Diagnostik sind Histamin, Tryptase (Mastzellen und Basophile), ECP (eosinophil cationic protein) und EPX (eosinophil protein X).

1.4. Therapie

Die Therapie von Allergien basiert auf drei Säulen, der Prävention (Karenz), der Pharmakotherapie und der spezifischen Immuntherapie. Es scheint von entscheidendem Vorteil zu sein, so früh wie möglich in das Krankheitsgeschehen einzugreifen, da dadurch Neusensibilisierungen und ein, so genannter Etagenwechsel, verhindert werden kann. Vom letzteren ist die Rede, wenn aus einem scheinbar „harmlosen Heuschnupfen“ ein manifestes Asthma bronchiale entsteht. Zwar handelt es sich bei der Allergieerkrankung, um ein chronisches Geschehen, aber ihr Verlauf kann unter einer adäquaten Therapie gestoppt oder oft sogar geheilt werden. Als ungünstig kann die Tatsache beschrieben werden, dass sich nur ein Bruchteil der Betroffenen in ärztlicher Behandlung befindet, was die Rolle der Allergie als unterschätzte Volkskrankheit nur unterstreicht.

1.4.1. Prävention

Umweltverschmutzung, bestimmte Erbanlagen, ein Immunsystem, das sich „langweilt“ – verschiedene Faktoren bewirken, dass immer mehr Kinder an Allergien und Asthma leiden. Chemikalien, Umweltgifte und Abgase galten lange Zeit als Auslöser Nummer 1. Experten gaben jedoch Entwarnung, denn in der Nähe stark verschmutzter Industriestädte in den Ballungsräumen der ehemaligen DDR litten Menschen sogar seltener an Allergien als anderswo. Die Gene spielen eine große Rolle. Wenn beide Eltern bereits an einer Allergie, an Asthma oder Neurodermitis leiden, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass das

Kind allergisch reagiert, auf 80 Prozent. Diese Bereitschaft, eine Überempfindlichkeit zu entwickeln, nennt man Atopie.

1.4.1.1. Karenz von Allergenen

Die beste Prophylaxe bei chronisch allergischen Erkrankungen stellt die vollständige Karenz des Krankheits- auslösenden Allergens dar. Bei der Allergenkenz handelt es sich um eine Form der Sekundärprävention: Bei vorhandener Sensibilisierung wird eine Allergenexposition vermieden, um einen Krankheitsausbruch zu verhindern. Unter Tertiärprävention versteht man, die Anstrengung einer Allergenkenz bei einer manifesten allergischen Erkrankung, um ein Fortschreiten des Krankheitsbildes zu verhindern. Im Gegensatz hierzu, beschreibt die Primärprävention: Die Vermeidung potentieller Allergene, um überhaupt eine Sensibilisierung zu verhindern.

Von grundlegender Wichtigkeit ist es, zwischen einem Allergierisiko und einer etablierten Erkrankung zu unterscheiden, denn dass ein bereits sensibilisierter Patient Allergenkenz betreiben sollte, steht außer Frage.

Es ist das Ziel einer erfolgreichen Allergieprävention, nicht nur durch eine Allergenvermeidung, die nicht vollständig umzusetzen ist, eine allergische Sensibilisierung zu verhindern, sondern das Immunsystem wieder in das Stadium der Toleranz zurückzuführen. Dies würde einen Allergenkontakt auch in höheren Konzentrationen voraussetzen. Ob dieses immunologisch- allergologische Konzept zu einem Umdenken in der Empfehlung für eine erfolgreiche Allergieprävention führen wird, gilt es in kontrollierten Studien zu überprüfen. (Renz, 2001).

Die Möglichkeiten der Allergenkenz können bei unterschiedlichen Patientengruppen deutlich differieren und sind abhängig von der Art und der Anzahl der vorhandenen Sensibilisierungen. Eine 100%ige Allergenmeidung ist bei Allergien gegenüber ubiquitär vorkommenden Allergenen oder bei Polyallergien nicht möglich. Dagegen ist bei einer Monoallergie gegenüber vermeidbaren Allergenen, eine effiziente Karenz und damit Linderung durchaus erreichbar.

Um eine gezielte Allergenmeidung vorzunehmen und auch durchzuführen, ist die genaueste Kenntnis des individuellen Sensibilisierungsspektrums des Patienten unbedingte Voraussetzung. Eine umfassende Anamnese sowie eine komplette Allergiediagnostik bilden hierzu die Grundlage.

1.4.2. Pharmakotherapie

Wenn eine ausreichende Allergenkarenz nicht ausreicht, kommt es zur Einnahme von Medikamenten. Diese Maßnahmen können Allergien nicht heilen, aber sie bekämpfen.

	Kurzbeschreibung
Glukokortikoide	<p><u>Indikation:</u> Zur Unterdrückung gefährlicher Immunreaktionen bei Autoimmunkrankheiten, Allergien und Gewebeabstoßung, wenn andere Methoden versagen oder nicht ausreichen.</p> <p><u>Wirkung:</u> Regulieren die Expression vieler Gene und wirken insgesamt stark entzündungshemmend. Dies basiert auf der verringerten Produktion charakteristischer Entzündungsmediatoren wie Cytokinen, Prostaglandinen und Stickoxid. Die Einwanderung von Entzündungszellen an den Ort der Entzündung wird blockiert, indem sie die Expression von entsprechenden Adhäsionsmolekülen verhindern. Bei Leukozyten und Lymphozyten induzieren sie den Zelltod durch Apoptose.</p> <p><u>Anwendung:</u> Inhalations-Sprays gegen Symptome des allergischen Asthmas, Salben zur Behandlung von Hautsymptomen, Tropfen für Augen- und Nasebeschwerden, Tabletten und Injektionen.</p> <p>Kortikosteroid- Medikamente sind verschreibungspflichtig.</p> <p><u>NW:</u> Bei länger dauernde Anwendung von Cortisol- haltigen Pharmaka: Reizungen im Mund- und Rachenraum, Pilzinfektionen durch Immunsuppression, Atrophie der Haut, Striae rubrae, Petechien, Steroid- Akne, verzögerte Wundheilung.</p>
(H1)-Antihistaminika	<p>Die neusten H1- Antihistaminika werden als dritte Generation beschrieben. Sie unterscheiden sich von den anderen Generationen durch weniger Nebenwirkungen (u.a. keine Sedierung oder Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistung; keine kardiotoxischen Effekte, keine Interferenz mit der Nahrungsaufnahme, anderen Arzneistoffen oder intestinalen Transportproteinen ...).</p> <p><u>Eigenschaften:</u> Spezifischer potenter H1- Rezeptor- Antagonismus</p> <p><u>Indikation:</u> Behandlung aller allergischer Beschwerden, wie Hautrötung, Juckreiz, Konjunktivitis und Rhinitis.</p>
Sympathomimetika	<p>Adrenalin ist das bedeutendste Medikament bei der Soforttherapie des anaphylaktischen Schocks, Um eine systemische Wirkung zu vermindern, wird es entweder intravenös oder endotracheal verabreicht. Da die Einnahme von Sympathomimetika einen erheblichen Eingriff in den menschlichen Organismus darstellt, sind die meisten Präparate rezeptpflichtig.</p> <p><u>Eigenschaften:</u> Stimulierenden Effekt auf den sympathischen Teil des vegetativen Nervensystems. Dadurch kommt es zur Blutdruckerhöhung, Herzfrequenzsteigerung und Bronchodilatation. Letzteres begründet die Hauptindikation der β_2- Mimetika bei der Therapie des allergischen Asthma bronchiale.</p> <p><u>NW:</u> Blutdruckerhöhung, Unruhe etc.</p>
Mastzellstabilisatoren	<p><u>Hauptvertreter:</u> Cromoglicinsäure (DNCG), der Wirkstoff wird in fester Kombination mit Reproterol, einem Medikament zur Bronchodilatation und Beseitigung von Luftnot, eingesetzt. Somit ist die entzündungshemmende Wirkung als auch die Atemnotlinderung (innerhalb von Sekunden) in Form von einem Medikament zusammengefasst.</p>

1. Einleitung

	<p><u>Indikation:</u> allergisches Asthma bronchiale, Belastungsasthma</p> <p><u>Wirkung/ Eigenschaften:</u> Durch Festigung der Zellmembran kommt es zu einem reduzierten Gewebesthistaminspiegel und Histaminfreisetzung aus Mastzellen, wirkt antientzündlich, gute Verträglichkeit</p> <p><u>Anwendung:</u> in Form von Augen- und Nasentropfen, bei der Therapie und Prophylaxe allergischer Erkrankungen Vergleichend zu anderen Antiallergika, wird empfohlen ein Nasenspray mit diesem Wirkstoff während der Heuschnupfen - Saison prophylaktisch anzuwenden, da es bis zu drei Tage dauern kann, bis Cromoglicin die Mastzellmembran stabilisiert hat.</p>
Immunmodulatoren	<p><u>Indikation:</u> lokale Therapie der atopischen Dermatitis</p> <p><u>Wirkung:</u> Der Wirkstoff greift direkt in den Stoffwechsel von T- Zellen ein und hemmt deren Aktivität. Immunmodulatoren binden intrazellulär an cytosolische Rezeptoren, dem Immunophilin, der Zielzellen. Der so gebildete Komplex aus Immunmodulator und Immunophilin lagert sich an die Serin-Threonin- Phosphatase Calcineurin, welches somit inaktiviert wird. Es kommt zur verminderten Synthese und Freisetzung von Cytokinen (z.B. IL-2, IL-3, TNFα, IFN-γ) und anderen Entzündungsmediatoren aus den T- Zellen. Auch die Ausschüttung von Mediatoren aus Mastzellen wird herabgesetzt, was im Ganzen zu einer reduzierten Immunantwort führt.</p>
Theophyllin	<p><u>Indikation:</u> schweres Asthma bronchiale</p> <p><u>Wirkung:</u> Hemmung der Phosphodiesterase III und wirkt vermutlich auf die Adenosin- A1- Rezeptoren blockierend. Dadurch kommt es zur intrazellulären Erhöhung des Signalstoffes cAMP, was wiederum zur Abnahme des Bronchospasmus führt.</p> <p><u>NW:</u> Durch geringe therapeutische Breite, kann es bereits bei einer Verdopplung der Dosis zu toxischen Erscheinungen kommen, sowie zu Herzrhythmusstörungen. Die Dosis muss deshalb unbedingt individuell bestimmt und verwendet werden; durch Kumulation des Arzneistoffes im Organismus: Tachykardie , Unruhe.</p> <p><u>Wechselwirkung:</u> Da der Abbau über das Cytochrom-P450-Enzymsystem CYP 1A2 in der Leber führt, kann das Enzymsystem von verschiedenen Stoffen beeinflusst werden, z.B. durch spezielle Antibiotika (bewirkt eine Hemmung) oder Koffein (verlangsamt Abbau des Theophyllin) NW. Der Abbau geschieht bei Rauchern schneller als bei Nichtrauchern, daher ist die Bestimmung der Konzentration im Blut sinnvoll (Therapeutisches Drug Monitoring).</p>
Leukotrienrezeptor-Antagonisten	<p><u>Hauptvertreter:</u> Montelukast, (seit 1998 in Deutschland erhältlich) Wenn inhalative Glukokortikoide nicht allein den erwünschten Erfolg bringen, wird Montelukast bei Erwachsenen vorwiegend als ergänzende Therapie eingesetzt. Der synergische Effekt ist damit zu erklären, dass Kortison zwar überwiegenden Teil der asthmatischen Entzündungskaskade hemmt, aber keinerlei Einfluss auf die Hemmung der Leukotriene hat.</p> <p>Dennoch ist anzumerken, dass inhalierte Glukokortikoide meist effektiver sind als Montelukast (Ostrom et al, 2005; Garcia et al, 2005).</p> <p><u>Indikation:</u> Leichtes bis mittelschweres Asthma bronchiale sowie bei allergischer Rhinitis, chronische Urticaria oder Neurodermitis.</p> <p><u>Wirkung:</u> Verhindert kompetitiv die Bindung von Leukotrienen an ihren Cys-LT1- Rezeptor in den Bronchien. Somit werden die verstärkenden Effekte auf Entzündung und Schleimsekretion, basierend auf der Wirkweise der Leukotriene, gehemmt.</p>
Anti- IgE- Antikörper	<p><u>Hauptvertreter:</u> Omalizumab (rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher subkutan verabreicht wird). Die Anwendung sollte aber nur dann erfolgen, wenn die Patienten trotz Behandlung mit einem langwirksamen β- Sympatomimetikum kombiniert mit hochdosiertem</p>

	<p>inhalativen Glukokortikoiden mehrerer schwere Asthmaanfälle über das Jahr hinweg haben.</p> <p><u>Indikation:</u> Behandlung IgE- vermittelter Allergien</p> <p><u>Wirkung:</u> Als Anti- Antikörper bindet und neutralisiert es das verantwortliche IgE.</p> <p><u>NW:</u> Schmerzen an der Einstichstelle, Schwellungen, Erythem, Pruritus, Kopfschmerzen. Jedoch sind auch allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock möglich, da bei mehrfachen Anwendungen Sensibilisierungen gegen ein Fremdprotein auftreten können. Auffällig ist der Anstieg der Infektionsrate mit Würmern, da IgE bei der Abwehr von Wurminfektionen beteiligt ist.</p>
--	--

1.4.3. Spezifische Immuntherapie

In der heutigen klinischen Allergologie ist die Hyposensibilisierung, früher auch Desensibilisierung genannt, die klassische Behandlungsmethode. Das Grundprinzip besteht in der wiederholten Applikation von gesteigerten Mengen des relevanten Allergens bis zum Erreichen einer so genannten Erhaltungsdosis. Dadurch wird die Überempfindlichkeit des Organismus auf das Allergen stufenweise herabgesetzt. Auch der Begriff spezifische Immuntherapie (SIT) wird in diesem Zusammenhang genutzt, da dieses Prinzip einer aktiven Immunisierung (Impfung) ähnelt. Die Immuntherapie ist jeweils spezifisch für das Allergen, das verabreicht wird.

Die heute verwendete Hyposensibilisierung wird seit Beginn des 20. Jahrhunderts eingesetzt (Schadewaldt, 1979). NOON und FREEMANN nutzten diese erstmals 1911 bei der allergischen Rhinitis (Noon, 1911). Vorreiter in der Geschichte der Hypersensibilisierung war der sagenumwobene König Mithradates VI. von Pontus (2. vorchristliches Jahrhundert), welcher sich durch die Einnahme von kleinen, langsam gesteigerten Mengen giftiger Substanzen, vor möglichen Vergiftungen schützen wollte (Ring, 1991). Interessant ist dadurch der Nachweis, dass die orale Immuntherapie älter ist als die systemische. Bezugnehmend auf das Altertum, war es erst in den 70iger Jahren möglich sogenannte „Allergoide“ zu entwickeln. Bei ihnen handelt es sich um modifizierte Allergene, die bei abgeschwächten Nebenwirkungen stärkere immunogene Wirkung aufweisen. Heute werden verschiedene Arten von Extrakten eingesetzt, vom nativen Allergen bis hin zu chemisch und / oder physikalisch modifizierten.

Laut den Kenntnissen und Diskussionen eines Treffens der World Health Organization (WHO) im Januar 1997, wird der spezifischen Immuntherapie auch ein präventiver Charakter zugesprochen (Jacobsen et al, 1996; Des Roches et al, 1997; Möller et al, 2002), denn eine frühe Behandlung kann die Progression einer allergischen

Rhinokonjunktivitis zum Asthma positiv beeinflussen. Auch ist die Hyposensibilisierung die einzige Behandlungsform, die den Verlauf allergischer Erkrankungen positiv beeinflussen und in vielen Fällen sogar heilen kann. Darüber hinaus ist diese auch aus ökonomischer Sicht einer rein symptombezogenen Therapie vorzuziehen. Auch die European Academy of Allergology and Clinical Immunology sieht in ihrem Positionspapier von 2000 eine frühzeitige Indikation der spezifischen Immuntherapie bei der Behandlung von allergischer Rhinitis (Van Cauwenberge et al, 2000).

Heute unterscheidet man verschiedene Formen bzw. Applikationsarten der SIT. Wie schon erwähnt ist die Anwendung der oralen Immuntherapie bereits vor 2000 Jahren zum ersten Mal belegt worden. 11 Jahre vor dem ersten Bericht über die subkutane Immuntherapie, veröffentlichte der US- Amerikaner Curtis im Jahre 1900 seine Erfahrungen mit der oralen Hyposensibilisierung bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis. 1905 erschien in Deutschland eine Arbeit über die orale Immuntherapie bei Kindern mit Milchallergie. In den 80er Jahren wurden Arbeiten veröffentlicht, die darauf abzielten, durch orale Antigengabe die schweren Ekzemreaktionen nach Kontakt mit Poison ivy (*Rhus toxicodendron*) abzumildern. Die Idee zu diesen Versuchen basiert auf den überlieferten Erfahrungen der Indianer Nordamerikas, die aus diesem Grund regelmäßig kleine Mengen der Blätter von Poison ivy kauen. Die orale Immuntherapie wurde zu Anfang des Jahrhunderts zunehmend eingesetzt, bis 1940 eine US- amerikanische Multicenterstudie bei Erwachsenen keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis erbrachte. Seither sind lokale Applikationsformen der Immuntherapie in den angelsächsischen Ländern nahezu unbekannt.

In Kontinental- Europa wurde jedoch die orale Immuntherapie weiterhin eingesetzt, vor allem bei Kindern. In letzter Zeit wächst das Interesse an der lokalen Therapie. Dies wird beschleunigt durch die technische Entwicklung, die es ermöglicht, dass Allergene noch besser charakterisiert und rekombinant in großen Mengen produziert werden können. Neben der oralen Immuntherapie finden sublinguale und nasale Applikation Verbreitung. Am weitesten verbreitet ist jedoch noch immer die konventionelle subkutane Immuntherapie, die als effektivste Behandlung vor allem bei der Therapie von allergischer Rhinokonjunktivitis und der Insektengiftallergie angesehen wird.

1.4.3.1. Beschreibung und Anwendung der Hyposensibilisierungs- Formen

1.4.3.1.1. SCIT, Subkutane spezifische Immuntherapie

Unter harten Beurteilungskriterien wurden im WHO- Positionspapier 17 Studien mit subkutaner Hyposensibilisierung bei der Gräserpollenallergie (überwiegend allergische Rhinokonjunktivitis) ausgewertet. Eine signifikante Verbesserung in Bezug auf den Medikamentenbedarf und die Symptome zeigten sich bei 14 der 17 Arbeiten (Bousquet et al, 1998). Die subkutane SIT gilt als die konventionelle Applikationsform. Das Applizieren der Flüssigkeit in intrakutane, muskuläre oder vasale Regionen sollte sorgfältig vermieden werden. Auch sollte auf den Zustand der Substanz geachtet werden: lyophilisierte Extrakte sollten laut Herstellerangaben komplett aufgelöst sein, Luftblasen und Verklumpungen etc. sind zu vermeiden. Nach Überprüfung der Richtigkeit (Name des Patienten, Zusammensetzung und Stärke des Allergenextraktes) kommt es zur Injektion streng subkutan und extravasal dorsal am Oberarm etwa ein Handbreit oberhalb des Olecranon unter Abheben einer Hautfalte im Winkel von ca. 40°. Je nach injizierter Menge sollten vor und während der Applikation mehrfach Aspirationskontrollen durchgeführt werden, ggf. auch unter vorsichtigem Drehen der Nadel, um eine versehentliche intravasale Injektion auszuschließen (Malling et al, 1993). Für die SCIT stehen standardisierte native Extrakte, Aluminiumhydroxid- oder Tyrosin- adsorbierte Extrakte, Formaldehyd- oder Glutaraldehyd- modifizierte Allergene (Allergoide) und Depotpräparate zur Verfügung.

Mit der subkutanen Hyposensibilisierung wird meist begonnen, wenn die natürliche Belastung durch das Allergen möglichst niedrig ist. Bezüglich Pollenallergien bedeutet dies, dass die Behandlungszyklen der spezifischen Immuntherapie in den Sommer (bei Frühblüher- Allergien) bzw. in den Herbst/ Winter (bei Gräserpollen- Allergien) gelegt werden, da in diesen Zeiträumen kein spezifischer Pollenflug zu erwarten ist (Präseasonaler Therapiebeginn). Es kann auch während des Pollenfluges hyposensibilisiert werden (jedoch mit reduzierter Dosis), somit wird eine höhere Erfolgsrate erzielt, ohne dass es zur Steigerung des Behandlungsrisikos kommt.

1.4.3.1.2. nicht subkutane Hyposensibilisierungsformen

Zur nicht- subkutanen Hyposensibilisierung gehört die Therapie mit oralen, sublingualen, nasalen und bronchialen Applikationen von Extrakten. Sie bieten eine sanfte Alternative, denn besonders bei Kindern stößt die konventionelle subkutane SIT auf nur mäßige Akzeptanz. Für die sublinguale – swallow Immuntherapie liegen entsprechende Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vor. Im WHO- Positionspapier von 1998 wurden, unter denselben strengen Bewertungskriterien wie bei der subkutanen Hyposensibilisierung, sieben Studien mit oraler spezifischer Immuntherapie bewertet. Zum Einsatz kamen, über einen Zeitraum von drei Monaten und drei Jahren, unterschiedlichste Allergene (Milben, Birken- und Gräserpollen, Katzenallergen). Keinen Therapieeffekt erzielten vier der sieben Studien, zu leichten Nebenwirkungen, in Form von Urtikaria, kam es bei zwei Arbeiten (Bousquet et al, 1998).

1.4.3.1.2.1. SLIT, Sublinguale spezifische Immuntherapie

Bei der sublingualen Immuntherapie wird das Allergenextrakt (in Form von Tropfen, Kapseln oder Tabletten) sublingual deponiert. Nach wenigen Minuten wird dieses entweder geschluckt oder ausgespuckt. Die kumulative Dosis des sublingual-angewandten Stoffes übertrifft die des subkutanen oft um ein Vielfaches (bis zu 100fach), die Ursache liegt hier bei dem Aktivitätsverlust oral oder sublingual verabreichter Wirkstoffe.

Die Startdosis wird auch hier in regelmäßigen Abständen gesteigert. Bisher veröffentlichte Studien sind aufgrund unterschiedlicher Schemata/ Allergene kaum vergleichbar, dennoch kommt man bei aktuellen Studien bei Erwachsenen und Kindern zu einem positiven Gesamtergebnis im Vergleich zu Placebo. Auch schwerere Nebenwirkungen werden nicht beschrieben (Brown et al, 2001). Im Vergleich zur konventionellen subkutanen Hyposensibilisierung, wo von einer Anwendung bei Kindern unter fünf Jahren abgeraten wird, können bei der sublingualen Immuntherapie Patienten ab zwei Jahren therapiert werden.

Bei der Applikation ist darauf zu achten, dass sie möglichst immer zur gleichen Tageszeit, am besten nüchtern vor dem Frühstück, durchgeführt wird. Im Normalfall erfolgt die Therapie ganzjährig. Zum Aussetzen oder zu einer deutlichen Reduzierung der Dosis sollte es während der Pollenflugsaison kommen. Auch wird empfohlen, die Einnahme bei

Infekten und Entzündungsprozessen der Atemwege, der Mundhöhle sowie nach Zahnextraktion zu unterbrechen und diese erst nach Abklingen der Beschwerden wieder fortzusetzen.

Durch die meist deutlich kürzere Titrationsphase (Steigerungsphase bis zum Erreichen der Maximaldosis) kann die sublinguale Hyposensibilisierung auch noch kurz vor Beginn des Pollenfluges begonnen, und während der jeweiligen Saison fortgesetzt werden.

1.4.3.2. Wirkmechanismus der spezifischen Immuntherapie

Heute liegen zahlreiche Hinweise für Veränderungen von in- vitro- und in vivo- Parametern unter spezifischer Immuntherapie vor. Diese spiegeln das anti-inflammatorische Potential der Behandlung wider (Ebner C et al, 1999). Im Zuge der Insektengift- Hyposensibilisierung konnte nachgewiesen werden, dass es, unter subkutaner Immuntherapie, im Serum zur Bildung von Antikörpern der Klasse IgG kommt. Diese zeigten in in-vivo- als auch in in- vito- Modellen eine blockierende Aktivität bezüglich der IgE- vermittelten Immunantwort (Van- der- Zee et al, 1991; Golden et al, 1982). Es kommt zur Ausbildung von IgG- Antikörpern, welches im direkten Zusammenhang steht mit dem Ansteigen des spezifischen IgE während der ersten Wochen nach Therapiebeginn.

Die transiente Erhöhung der spezifischen IgE- Antikörperproduktion könnte darauf beruhen, dass es während der Initialphase der Hyposensibilisierungsbehandlung, bei der niedrige Allergendosen appliziert werden, über die Präsentation von Allergenpeptiden durch Allergen- präsentierende Zellen zu einer Stimulation der TH2- Zellen kommt. Damit kommt es zur Ankurbelung der Allergen- spezifische IgE- Produktion. Wenn anschließend, gegen Ende der Aufbau- bzw. in der Erhaltungsphase, hohe Allergenkonzentrationen erreicht werden, bleibt es bei hohen IgG- Antikörperwerten während es zum Abfall der IgE- Antikörper kommt.

Eher auf eine Modifikation von T- Zell- Antworten, weisen neuere Daten zum Wirkmechanismus der spezifischen Immuntherapie hin. Dies soll entweder im Sinne einer Immundeavation, also einem Anstieg von TH0/ TH1, oder einer T- Zell- Anergie, in Form eines Abfalls von TH0/ TH2 geschehen (Mavroleon et al, 1998; Smith et al, 1998; Durham et al, 1996; Jutel et al, 1996; Secrist et al, 1993; Varney et al, 1993).

Eine deutlich reduzierte Produktion von IL-4 durch Allergen- spezifische TH2- Zellen war nach erfolgreicher Immuntherapie bei der allergischen Rhinitis nachweisbar. In der

Regel waren die IL-4- Konzentrationen mit der Behandlungsdauer invers korreliert. Zur verminderten IL-4- Bildung ist parallel dazu eine gesteigerte Produktion von IFN- γ , IL-10 und IL-12 belegbar (Akdis et al, 1998; Hamid et al, 1997). Folglich, kommt es unter erfolgreicher spezifischer Immuntherapie zu einer signifikanten Veränderung im Zytokinprofil von einem TH2- zu einem TH1- Muster. Wichtige Parameter für diesen Switch sind die Allergenkonzentration und der Applikationsweg. Außerdem konnte bei der Insekten- Hyposensibilisierungstherapie bewiesen werden, dass die durch die spezifische Immuntherapie induzierte T- Zell- Produktion von IFN- γ und IL- 10 eine Verminderung des relativen Histamin- und Sulfidoleukotriengehalts in peripheren Blutleukozyten bewirkte (Pierkes et al, 1999). Auch konnte bestätigt werden, dass eine erfolgreiche spezifische Immuntherapie zu einer Reduktion der Eosinophilenzahl im peripheren Blut führt (Rak et al, 1991). Bei unbehandelten Patienten ist in der Pollensaison ein Anstieg der Serum- ECP (Eosinophil Cationic Protein) als Zeichen der Eosinophilenaktivierung festzustellen, wobei bei Pollenallergikern nach spezifischer Immuntherapie der ECP- Serumspiegel konstant bleibt (Rak et al, 1988). Weiter konnte nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche spezifische Immuntherapie zu einer deutlichen Suppression der Allergen- abhängigen Induktion von eosinophilen- chemotaktischer Aktivität durch mononukleäre Zellen von Asthmapatienten führt (Rak et al, 1990).

Noch nicht genau ins Detail ist die Immunantwort bei der sublingualen Hyposensibilisierung geklärt. Die Frage stellt sich, wie solch große Eiweißmoleküle in das immunologische Gewebe gelangen können. Es scheint tatsächlich einen Weg zu geben, wie die Allergenmoleküle sublingual applizierter Extrakte in die Submukosa penetrieren und so Kontakt mit den Langerhans- Zellen aufnehmen (Bagnasco et al, 1997). Auf diese, wie gesagt noch nicht erklärte, Art und Weise kommt es letztendlich zum Switch von TH2- zu TH1- Zellen, was weiterhin zu den entsprechenden hyposensibilisierenden Effekten führt. In 10 von 14 veröffentlichten Studien über die sublinguale Immuntherapie kam es zum deutlichen Anstieg des Allergen- spezifischen IgG oder IgG4 (Kleinhans et al, 2000). Die Induktion zur Produktion inhibitorischen Zytokine wird ebenfalls in Zusammenhang mit der SLIT vermutet.

Da es ,wie schon erwähnt, relativ wenige Studien über die Auswirkungen der sublingualen spezifischen Immuntherapie in Bezug auf die Symptome, den Medikamentenverbrauch oder auf den Langzeiterfolg gibt, soll die hier vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten,

und u.a. jene Bewertungskriterien auf ORALVAC / bzw. ORALVAC plus übertragen und analysieren.

1.4.3.3. Nebenwirkungen der spezifischen Immuntherapie

Die Nebenwirkungen, die Hyposensibilisierung betreffend, sind in Allgemeinreaktionen und Lokalreaktionen zu unterscheiden.

1.4.3.3.1. Allgemeinreaktionen

Einige Patienten klagen einige Tage nach subkutaner spezifischer Immuntherapie über abnorme Müdigkeit, Kopfschmerzen oder Arthralgien, ohne das Vorliegen von objektivierbaren Symptomen. In diesem Zusammenhang konnte das Bestehen von Immunkomplexen bei den Betroffenen ausgeschlossen werden (Clausen et al, 1983). Nach zu hoher Applikation oder nach unbeabsichtigt (partiell) intravasaler Injektion kann es zu schweren Allgemeinreaktionen kommen.

Systemischen Reaktionen kommen häufiger in der Einleitungsphase mit Dosissteigerung vor, weniger bei der Applikation der Erhaltungsdosis (Steward et al, 1992). Bei bis zu 40% der Patienten, mit Insektengiftallergie in der Steigerungsphase, kommt es zu systemischen anaphylaktischen Reaktionen. Diese verlaufen in Normfall mild, sodass sie kein Hindernis zur Therapiefortsetzung darstellen (Przybilla et al, 1999). Im Fall, dass es während der Einleitungsphase zu abnormen Häufungen von systemischen Allgemeinreaktionen kommt, sollten Begleitsensibilisierungen, Fokalinfekte, Schilddrüsenerkrankungen, Mastozytose sowie nicht zulässige Medikamente (β -Blocker, ACE-Hemmer) ggf. nochmals ausgeschlossen werden.

Das größte Risiko im Rahmen der Hyposensibilisierungstherapie ist wohl der anaphylaktische Schock. Dies beruht auf der Tatsache, dass der Patient gegenüber den verabreichten Allergenen spezifische Antikörper aufweist. Das Schockbild kann sich schnell etablieren und, unter Umständen, innerhalb von Minuten zum Tod führen. Frühsymptome der Anaphylaxie sind z.B. palmoplantarer Juckreiz, starke Rötung der gesamten Haut und Husten. Das anschließende Auftreten von Angio- oder Larynxödemen, schwerem Asthma bronchiale, Hypotension und Schockzuständen verschlechtert den Zustand des Patienten. Die meisten schweren systemischen Reaktionen treten etwa 30 min nach Applikation auf. Deshalb sollte die Überwachung des Patienten in mindestens

diesem Zeitraum erfolgen (in Großbritannien liegt die geforderte Überwachungsperiode sogar bei bis zu zwei Stunden). Das Risiko des anaphylaktischen Schocks ist immer gegeben. Jedoch ist dieses während der Dosissteigerungsphase am höchsten, darf aber auch in der Erhaltungsphase nicht vernachlässigt werden. Mit dem Gebrauch von Depotpräparaten und dem strikten Befolgen der entsprechenden Richtlinien ist es aber möglich, das Auftreten auf ein Minimum zu reduzieren. Im Verlauf einer großen Studie mit 20 000 Patienten und ca. 150 000 Injektionen konnten systemische Nebenwirkungen bei 0,1% der Injektionen (bei 155 Patienten) und zwei anaphylaktische Schocks aufgezeigt werden (Vervloet et al, 1980). Bei älteren Patienten ist eine Immuntherapie sorgfältig abzuwägen, da aufgrund eventueller begleitender kardiovaskulärer Erkrankungen das Risiko der Anaphylaxie deutlich erhöht ist.

Asthma bronchiale scheint ein ernstzunehmender Risikofaktor für systemische Reaktionen im Rahmen einer spezifischen Immunbehandlung zu sein (Bousquet et al, 1998). Dieses Erkenntnis hat dazu geführt, dass in Großbritannien, nicht aber in anderen Ländern, das Asthma bronchiale als Kontraindikation zur spezifischen Immuntherapie in den englischen Richtlinien aufgenommen wurde (WHO Position Paper, 1998). Somit ist bei Asthmatikern besondere Vorsicht geboten, auch sollte ihre Hyposensibilisierungstherapie durch erhöhte Verlaufskontrolle charakterisiert sein.

Die sublinguale Hyposensibilisierung wird auch bei Kindern als relativ sicher angesehen. Lediglich bei 3 % der untersuchten Kinder traten milde Nebenwirkungen auf (Di Rienzo et al, 1999). Das Auftreten von Allgemeinreaktionen, z.B. abdominale Schmerzen, wird als selten beschrieben (Brown et al, 2001).

1.4.3.3.2. Lokalreaktionen

Das Auftreten von Schwellungen, Rötung und Juckreiz innerhalb von 30 Minuten nach subkutaner Injektion oder nach Verzögerung sind nicht vermeidbar, können auch als Therapieindikation angesehen werden. Der Durchmesser von 5- 10cm kann hierbei durchaus überschritten werden, besonders zu beobachten bei der Einleitungsphase der Hyposensibilisierung mit Insektengiften. Bei 20- 30% der Patienten können benigne, lokale Granulombildungen auftreten, welche sich als regionale subkutane Knoten an der Injektionsstelle manifestieren. Ursache hier ist die meist zu oberflächliche Injektionstechnik und die Verwendung von Aluminium- Depotpräparaten (Vogelbruch et al, 2001; Frost et al, 1985). Diese schmerzhaften und juckenden subkutanen Knoten

können bei etwa 0,5- 6% der Betroffenen über mehrere Jahre persistieren. Zurückgeführt wird dies auf eine Fremdkörper- oder allergische Spättyp- Reaktion gegenüber Aluminiumhydroxyd. Wenn es sich bei der Injektionstechnik nicht nur um eine zu oberflächliche subkutane, sondern ebenfalls um eine (fälschlicherweise) intradermale handelt, konnte bewiesen werden, dass die Granulome auf einer toxischen Lokalreaktion gegenüber Aluminium beruhen.

Kommt es zur Anwendung von L- Tyrosin als Depotträger ist eine derartige Granulombildung ausgeschlossen.

Bei der sublingualen spezifischen Immuntherapie kann es zu leichten lokalen Nebenwirkungen kommen, z.B. Kribbeln im Mund- Rachenraum oder zu leichten Schleimhautirritationen (Brown et al, 2001).

1.4.3.4. Kontraindikationen der spezifischen Immuntherapie

Das WHO- Positionspapier führt ausschließlich relative Kontraindikationen der Hyposensibilisierung auf (WHO Position Paper, 1998). Da MALLING und WEEKE jedoch eine Unterteilung in relative und absolute Kontraindikationen vornehmen, möchte ich mich aus Vollständigkeitsgründen auf die Autoren berufen (Malling, Weeke, 1993).

1.4.3.4.1. Relative Kontraindikationen

1.4.3.4.1.1. Kinder unter fünf Jahren

Die subkutane spezifische Immuntherapie sollte bei Kindern unter fünf Jahren, wenn wirklich indiziert, nur von entsprechend ausgebildeten Spezialisten durchgeführt werden, welche in der Notfallbehandlung dieser Altersgruppe ausreichend geschult sind. Da in dieser Patientengruppe häufiger systemische, bis hin zu lebensbedrohliche Nebenwirkungen, auftreten können, sollte die Hyposensibilisierung nur in gut kontrollierten Studien durchgeführt werden. Im Vergleich hierzu, scheint die sublinguale spezifische Immuntherapie selbst bei Kindern ab zwei Jahren problemlos durchführbar zu sein.

1.4.3.4.1.2. Schwangerschaft

Eine eventuelle Teratogenität ausgehend von der spezifischen Immuntherapie ist bisher nicht wissenschaftlich gezeigt. Aus Sicherheitsgründen sollte aber von einem Beginn der Therapie während der Schwangerschaft abgeraten werden. Risiken der Anaphylaxie mit eventuellem Abort oder schweren fetalen Störungen während der Dosissteigerung können nicht ausgeschlossen werden (Metzger et al, 1978). Eine bereits vor der Schwangerschaft begonnene und problemlos vertragende Hyposensibilisierung kann jedoch fortgeführt werden, da die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks sehr gering ist (Malling, Weeke, 1993).

1.4.3.4.1.3. Schweregrad der allergischen Erkrankung

Ein instabiles oder schweres Asthma bronchiale stellt eine relative Kontraindikation dar. Da Patienten mit dieser Asthma- Diagnose häufiger systemische Reaktionen aufweisen, sollte eine spezifische Immuntherapie nicht leichtfertig durchgeführt werden (WHO Position Paper, 1998). Außerdem wird der Therapieerfolg einer Hyposensibilisierung bei schwerem Asthma bronchiale eher als gering eingeschätzt (Bousquet et al, 1986). Der FEV₁- Wert sollte, wenn möglich, nicht kleiner als 70% des prädiktiven Wertes unter adäquater Pharmakotherapie liegen (Bousquet et al, 1989). Bei Allergikern, die unter systemischer Glukokortikoidtherapie stehen, sollte nur in Ausnahmesituationen eine spezifische Immuntherapie durchgeführt werden. Da es bei der Hyposensibilisierung zu einer Verschlechterung des Hautbildes kommen kann, ist eine schwere atopische Dermatitis ebenfalls als relative Kontraindikation anzusehen.

1.4.3.4.2. Absolute Kontraindikationen

1.4.3.4.2.1. Begleiterkrankungen

Da die spezifische Immuntherapie direkt Einfluss auf das Immunsystem nimmt, gelten folgende Erkrankungen als absolute Kontraindikation (Malling, Weeke, 1993):

- Grunderkrankungen des Immunsystems (Kollagenosen, Autoimmunerkrankungen, lymphoproliferative Erkrankungen)
- schwere chronisch- entzündliche Leiden

- aktive Tuberkulose,
- irreversible Sekundärveränderungen des Reaktionsorgans (z.B. Emphysem)
- Tumorleiden.

Nicht zur Anwendung kommen sollten Tyrosin adsorbierte Präparate, wenn Störungen des Tyrosinstoffwechsels, besonders bei erhöhten Tyrosin- Blutspiegeln (Tyrosinämie), und/oder Störungen des Aminosäure- Stoffwechsels (Alkaptonurie) vorliegen.

1.4.3.4.2.2. Adrenalin- Kontraindikation / Begleitmedikamentation

Da das Hauptrisiko der Hyposensibilisierungstherapie das Auftreten eines anaphylaktischen Schockes ist, muss die Notfallversorgung mit Adrenalin gewährleistet sein. Demzufolge sollte eine spezifische Immuntherapie nicht bei Patienten durchgeführt werden, bei denen die Behandlung der Anaphylaxie z.B. durch schwere koronare Herzkrankheit, schweren arteriellen Hypertonus oder durch Medikation mit β -Blockern (auch in Form von Augentropfen) eingeschränkt und erschwert ist.

Uneinig sind die Empfehlungen bei der Einnahme von ACE- Hemmern als Begleitmedikamentation. Es ist Aufgabe laufender Langzeitbeobachtungen, die Wertung von Angiotensin- II- Rezeptor- Antagonisten oder α - Blockern in Bezug auf die Hyposensibilisierung vorzunehmen. Es ist davon abzuraten, gleichzeitig zu der spezifischen Immuntherapie eine Immunsuppressivbehandlung durchzuführen.

1.4.3.4.2.3. Patienten- Compliance

Eine wichtige Voraussetzung für den Therapieerfolg der Hyposensibilisierung ist die aktive Mitarbeit des Patienten, oft über mehrere Jahre hinweg. Absolute Kontraindikationen sind in diesem Zusammenhang mangelnde Patienten- Compliance sowie schwere psychische Erkrankungen (Malling, Weeke, 1993).

1.4.3.5. Kontrolle des Therapieerfolges

Eine erfolgreiche spezifische Immuntherapie zeichnet sich durch das klinische Bild, in-vitro- Untersuchungen zum Nachweis blockierender IgG- Antikörper, Rückgang oder das Verschwinden spezifischer IgE- Antikörper aus. Außerdem sollten nach Behandlung

ehemals positive Hautpricktestungen negativ sein. Die klinische Effektivität steht bei in-vivo und in- vitro- Testungen im Vordergrund.

Die Hyposensibilisierungsbehandlung sollte beendet werden, wenn der Patient symptomfrei geworden ist, oder für wenigstens 1-2 Jahre eine drastische Symptomverminderung aufweist. Die Evaluierung des Therapieerfolges sollte in der täglichen Praxis etwa einmal jährlich erfolgen, möglichst zur gleichen Jahreszeit wie die Bewertung vor Behandlungsbeginn. Die Therapie sollte bei denen Patienten überdacht werden, wenn trotz richtiger Anwendung nach einer einjährigen Hyposensibilisierung mit optimaler Erhaltungsdosis kein Therapieerfolg zu verzeichnen ist.

1.4.3.5.1. In- vivo- Untersuchungen

Um den objektive Therapieerfolge einzuschätzen, können Provokationstestungen (bronchial, nasal, konjunktival oder oral) durchgeführt werden. Auch kann eine täglicher Peak- flow- Messung bei Patienten mit allergischem Asthma bronchiale Auskunft geben, und zugleich als Sicherheitsmonitoring fungieren. Um bei Hymenopteren- Allergikern Therapieversager (10-20%) zu identifizieren, ist eine Stichprovokation mit lebenden Insekten möglich. Dies sollte jedoch nur unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen und intensivmedizinischer Notfallbereitschaft geschehen.

1.4.3.5.2. In- vitro- Untersuchungen

Ein häufiger Anstieg der Allergen- spezifischen IgE- Antikörper in den ersten Monaten der Hyposensibilisierungstherapie ist bei den Laborparametern zu beachten (Hedlin et al, 1990).

Die Reaktivität des Schockorgans und der Haut nimmt hingegen deutlich ab. Im Laufe der Langzeitbehandlung kommt es dann aber zum Abfall des spezifischen IgE. Die klinische Symptomatik korreliert trotzdem nicht mit der Veränderung des spezifischen IgE.

Auch ist unter Immuntherapie ein Anstieg der Allergen- spezifischen IgG- Antikörper zu verzeichnen, besonders dann wenn es zur Applikation hoher Allergendosen kam. Man kann jedoch einen IgG- Anstieg nicht mit der klinischen Effektivität gleichsetzen (Malling, Weeke, 1993). Es konnte gezeigt werden, dass die Freisetzungsfähigkeit von basophilen Granulozyten (Histaminfreisetzung, Leukotrienproduktion) nach Insektengift-Hyposensibilisierungsbehandlung vermindert ist und somit mit der klinischen Effektivität

korreliert (Spry, 1988). Andere Studien bewiesen Veränderungen von Entzündungsmediatoren und Interleukinen. Für die tägliche Routine sind diese Laborparameter zu aufwendig, und es kann dennoch davon ausgegangen werden, dass es heute noch keinen zuverlässigen in- vitro- Parameter gibt, welcher den Erfolg einer Hyposensibilisierungsbehandlung sicher bestimmen kann.

1.5. Methodik zur Erfassung von Langzeitwirkungen von Medikamenten

1.5.1. klinische Untersuchungen

Um einen ausreichenden und auswertbaren Überblick auf die Langzeitwirkung von Medikamenten erhalten und auswerten zu können, müssen sich die behandelten Patienten in regelmäßigen Abständen in ärztliche Behandlung oder Nachsorge begeben. Diese Methode stellt sich als recht patienten-unfreundlich dar, da sie einen hohen organisatorischen Aufwand mit sich bringt, der kaum von den Therapierten wahrgenommen wird (Wohnortwechsel, Patienten fühlen sich „gesund“).

1.5.2. Anamnestische Untersuchungen

1.5.2.1. Allergietagebücher

Allergietagebücher geben den Patienten die Möglichkeit ihre Symptome mit Noten auf einer Skala zu bewerten (1= keine Beschwerden... 3= starke Beschwerden) und gleichzeitig die verzehrten Nahrungsmittel, die verwendeten Arbeitsstoffe, (eventuell) eingenommene Medikamente oder den aktuellen Pollenflug zu notieren. Dies ermöglicht den Patienten, als auch den behandelnden Arzt, einen Überblick über die Symptomatik und eventuelle Korrelationen zu Allergenen zu bekommen. Das Allergietagebuch sollte möglichst aktuell und genau geführt werden, außerdem sollte genau auf die Lokalisation der Beschwerden eingegangen werden (Nase, Augen, Haut, Lunge). Diese Form der Dokumentation empfiehlt sich besonders in der Diagnose-Phase, aber auch während und nach einer durchgeführten Therapie. Somit lassen sich Rückschlüsse auf die Langzeitwirkung der Behandlung nach erneuter Allergenkonfrontation schließen.

Die Auswertung von Allergietagebüchern gestaltet sich jedoch als schwierig. Da nicht alle Therapien mit solch einem Dokumentationsschema arbeiten ist die Anzahl der zu

vergleichenden Dokumente recht gering und damit nicht vergleichbar. Auch ist die Compliance nicht immer befriedigend.

Aufgrund der geringen auswertbaren Daten und dem großen Zeit- und Organisationsaufwand ist diese Methode nicht zu empfehlen.

1.5.2.2. Fragebögen

Die postalische Zustellung von Fragebögen, mit der Bitte, diese ausgefüllt zurückzusenden, um den Langzeiterfolg der zurückliegenden Therapie zu betrachten, ist eine einfach durchzuführende Maßnahme. Generell liegen aber die Rücklaufquoten bei schriftlichen Befragungen deutlich niedriger als bei mündlichen Umfragen. So werden bereits Rücklaufquoten von mehr als 15% bei schriftlichen Untersuchungen, wenn es sich nicht um Spezialumfragen bei einem definierten Personenkreis handelt, als bemerkenswert hoch beurteilt. Es wäre hierbei sehr schwierig, aussagekräftige Patientenzahlen zu erreichen (Bortz , Döring, 2002).

Als Vorteile der schriftlichen Fragebögen können folgende Punkte angenommen werden: eventuelle Interviewfehler durch den Befrager können vermieden werden, es kommt zu durchdachteren Antworten (da in der Regel kein Zeitdruck durch den Interviewer entsteht), dass die Zusicherung der Anonymität glaubwürdiger ist, und demzufolge „ehrlichere“ Antworten erwartet werden können.

Als nachteilig kann betrachtet werden, dass nicht ermittelbar ist, wie, wo, wann und von wem der Fragebogen wirklich ausgefüllt wurden ist. Ein klares Risiko besteht auch darin, dass die Fragen in einem Fragebogen von den Patienten nicht in der Art und Weise verstanden werden, wie von den Auswertern beabsichtigt und formuliert. Aus diesem Grund ist es eine gute Methode, jeden Punkt durch ein Interview zu beurteilen, um sicherzustellen, dass das Vorhaben des Fragebogens auch erfüllt wird (Lindberg et al, 2000).

1.5.2.3. Telefonbefragungen

Bei dieser Methode zur Untersuchung der Langzeitwirkung von Medikamenten werden die ehemals Therapierten telefonisch kontaktiert. Ein standardisierter Fragebogen, mit gut verständlichen, strukturierten Fragen und mit geringem zeitlichem Umfang, wird mit den Patienten durchgesprochen. Die Vorteile dieser Methodik bestehen darin, dass die

1. Einleitung

Betroffenen in gewohnter und heimischer Umgebung eine objektive Selbsteinschätzung ihrer durchgeführten Therapie und jetziger (evt. noch vorhandener) Symptomatik beschreiben können, dass die Methode keinen großen Aufwand darstellt und die Befragten unter keiner besonderen Belastung stehen. Dieses Gespräch mit geschultem medizinischem Personal wird oft als willkommen bezeichnet. Als nachteilig ist zu bewerten, dass einige Patienten unzufrieden mit der durchgeführten Therapie sind / bzw. waren, und sich deswegen auch dementsprechend negativ der Befragung stellen, und sich gestört fühlen.

Die Telefonbefragung stellt, vergleichbar mit anderen Möglichkeiten zur Befragung, die höchste Mitarbeitsquote (85%). Somit sollte diese Art der Datenerhebung als Routinevariante für die Sicherung von Therapieerfolgen genutzt werden (Mattejat et al, 2003). Außerdem ist die Erreichbarkeit beim telefonischen Interview relativ gut, da bei einer Telefonanschlußdichte von 96% fast alle Haushalte erreicht werden können (Blinkert, 2000). Eine Studie in Südafrika zeigte, dass die Methode des Telefoninterviews beachtliche Vorteile birgt, sie ist durchführbar und bietet valide und allgemeingültige Ergebnisse bei niedrigen Kosten (Swingler, Zwarenstein, 2000).

Nach Abwägung der Vor- und auch Nachteile der verschiedenen Methoden zur Erfassung von Langzeitwirkungen, wurde sich in der vorliegenden Promotionsarbeit auf die Durchführung mittels Telefonbefragungen geeinigt und auch durchgeführt.

2. Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie (SLIT) bei Allergikern zu untersuchen. Um dies zu realisieren, wurden Telefonbefragungen mit Hilfe standardisierter Fragebögen durchgeführt.

Mittels Selbsteinschätzungen der Allergiker sollte der subjektive Verlauf des Befindens und der Beschwerdesymptomatik vor Therapie, während der sublingualen Therapie und nach (meist langjährig) Therapie- freier Zeit untersucht werden.

Es interessierten außerdem die Korrelationen der Symptomatik und des Therapieerfolgs mit:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Dauer der Behandlung
- Zeitraum seit Therapieende

Weiterhin sollte der Medikamentenverbrauch vor, während und nach Therapie als Maß für den Therapieerfolg betrachtet werden.

Außerdem wurden folgende Parameter untersucht:

- Compliance des Patienten
- Abbruchrate und Gründe
- Verträglichkeit des Medikamentes
- Weiterempfehlungstendenz
- Anwendungsbeurteilung.

Es wurden 61 Patientendaten miteinander verglichen, alle Therapierten wurden mit einer SLIT, mit dem Präparat ORALVAC bzw. ORALVAC plus, behandelt.

3. Materialien und Methoden

3.1. Patienten

Die Patienten, die an der Telefonbefragung teilnahmen stammten aus verschiedenen deutschen Zentren, ihnen gemein war eine gesichert nachgewiesene Allergie und die sublinguale Immuntherapie mit ORALVAC bzw. ORALVAC PLUS der Firma BENCARD.

Alle Befragten litten entweder unter allergischer Konjunktivitis, allergischer Rhinitis, asthmatischen Beschwerden oder atopischer Dermatitis, bei einigen beschrieb die Symptomatik auch Kombinationen der Beschwerden untereinander.

Insgesamt konnten aus dem gesamten Patientenpool 61 Personen in die Auswertung einbezogen werden, 35 davon von Dr. Jablonski (Praxis für Dermatologie, Herne), 14 von Dr. Rahmel (Praxis für Hals, Nasen- und Ohrenheilkunde, Hofheim am Taunus) und 12 von Dr. Paix (Praxis für Allergologie und Dermatologie, Hattingen) (Abb.3).

Insgesamt wurden mir zur Datenerhebung 93 Telefonnummern zur Verfügung gestellt. Gründe für das Scheitern von Befragungen übriger Patienten waren: falsche Telefonnummer oder kein Erreichen (n=15), unbekannt verzogen (n=4), verstorben (n=2)- steht nicht im Zusammenhang mit der Therapie-, im Ausland bzw. in Haft weilend (n=3) oder mangelndes Interesse (n=8).

Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug zum Befragungstermin 31,6 Jahre, der Jüngste war 8,3, der Älteste 65,2 Jahre alt (Abb. 4).

Bei minderjährigen Patienten, oder bei Allergikern, die bei Therapiebeginn noch zu jung waren, um ihre Symptomatik bzw. den Therapieverlauf objektiv beschreiben zu können, wurden die Fragen von den Eltern beantwortet.

Das Patientenalter zu Behandlungsbeginn lag im Durchschnitt bei 26,2 Jahren, der Jüngste begann mit der Therapie im Alter von 4,4 der Älteste mit 58,2 Jahren (Abb. 5).

Unter den Allergikern befanden sich 51% männliche und 49% weibliche Teilnehmer.

Die Behandlungsdauer mit ORALVAC (plus) betrug im Mittel 2,5 Jahre.

Für die Langzeitbeobachtung wurden nur Patienten in die Auswertung mit einbezogen, deren Behandlungsabschluss schon mindestens 12 Monate (bei ganzjährigen Allergenen), oder mindestens 1 Pollensaison (bei saisonalen Allergenen) zurückliegt.

3.Materialien und Methoden

Unter den Patienten waren auch 6 Allergiker, welche sich entgegen den nach den Verschreibungen erfolgten Berechnungen noch in Therapie mit ORALVAC bzw. ORALVAC PLUS befanden. Diese wurden nur bezüglich der Thematik „vor Therapie“ und „während Therapie“, sowohl der Verträglichkeit befragt, und befinden sich folglich nicht unter dem Patientenkollektiv, welche die Therapie bereits abgeschlossen haben.

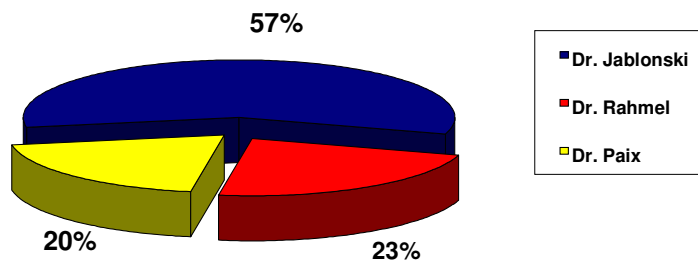


Abbildung 3: Behandelnde Ärzte (n=61)

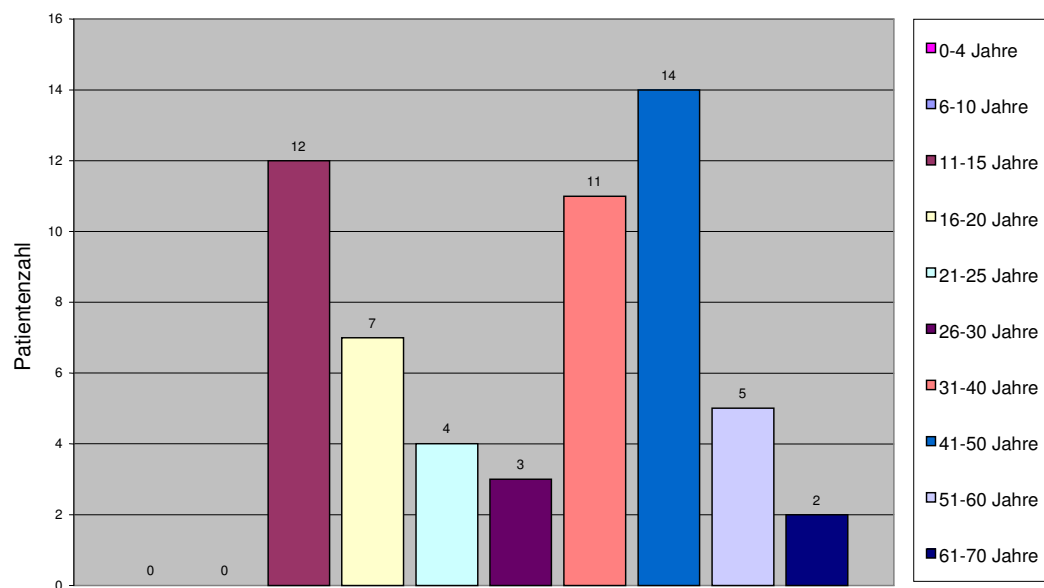


Abbildung 4: Alter der Patienten zum Befragungsdatum (n=61)

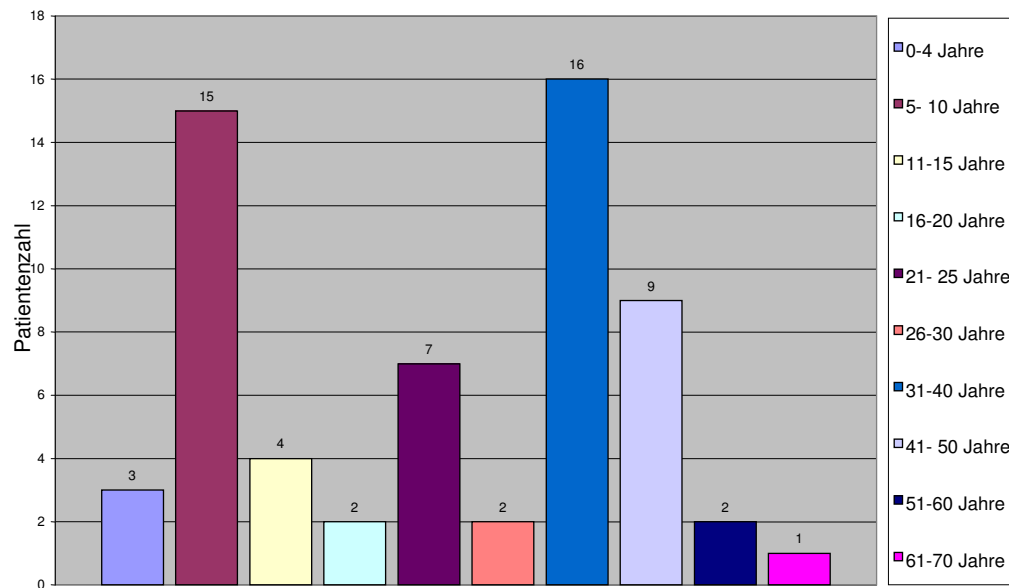


Abbildung 5: Alter der Patienten zum Therapiebeginn (n=61)

3.2. Fragebogen

Ein Fragebogen aus einer bereits durchgeführten Studie (Steiner, 2003) wurde modifiziert und zur Erfassung der Daten bezüglich der Wirkung bzw. des Langzeiterfolges des zu untersuchenden Medikaments benutzt. Ziel war es, eine möglichst objektive Einschätzung der Befindlichkeit des Allergikers als auch eine Beurteilung des Präparates zu ermöglichen.

Abgefragt wurden unter anderen Art, Dauer und Intensität der Allergien, sowie andere Therapien (welche evt. vor und /oder nach Behandlung durchgeführt wurden), der Modus der Einnahme des Medikamentes (ORALVAC plus) als auch Grund der Therapiebeendigung und die Weiterempfehlung bzw. Ablehnung durch den Patienten. Außerdem waren die Dauer der Behandlung, die Verträglichkeit und die Veränderung der Beschwerdesymptomatik vor, während und nach Therapie von großem Interesse.

Ein Befinden in statistisch auswertbaren Zahlen zu beschreiben ist sehr schwierig, vor allem, weil bei telefonischen Befragungen auf Vorlage und visuelle Hilfsmittel verzichtet werden muss (Bortz, Döring, 2002).

Damit es für den Befragten trotzdem leicht verständlich und nachvollziehbar bleibt, wurde eine Skala von 1 bis 6 für die Einschätzung des Befindens gewählt. Bezüglich der Äquivalenz zum Schulnotensystem, also 1= sehr gut, 2= gut, 3 =befriedigend, 4= mäßig, 5 = schlecht, 6= sehr schlecht, bietet diese Methodik der Einschätzung keine mittlere Antwortkategorie (wie z.B. die „3“ auf einer Skala von 1-5).

3.Materialien und Methoden

Erfahrungsgemäß führt die Einführung einer "mittleren" Antwortkategorie, sei sie explizit vorgegeben (z.B. durch die Antwortkategorie "neutral") oder durch Verwendung einer mehrstufigen Antwortskala mit ungerader Kategorienzahl, eher zu Schwierigkeiten als dass es mit Vorteilen verbunden ist. Aus solchen Gründen wurde eine mittlere Kategorie bewusst weggelassen, indem nur positive und negative Antwortmöglichkeiten vorgegeben wurden. Die antwortende Person soll dadurch gar nicht erst auf eine der genannten Ausweichmöglichkeiten verwiesen werden (Stangel, 1997).

Diese Angaben wurden separat für alle Symptome der Betroffenen abgefragt, außerdem interessierte das Allgemeinbefinden. Eine Schwierigkeit stellt der Vergleich von Beschwerden mehrerer Betroffener auf einer Skala dar, da jeder Mensch jene unterschiedlich stark empfindet und somit auch interpretiert.

Um diesem Problem aus dem Weg zu gehen, verwenden wir in der Auswertung auch die Änderung der einzelnen Befindlichkeitsangaben zu unterschiedlichen Zeitpunkten, damit die unterschiedliche Kategorisierung des Befindens vom Allergiker relativ auszuschließen ist.

Da in der vorliegenden Promotion vorrangig die Langzeitwirkung einer sublingualen Immuntherapie untersucht werden soll, sind vor allem die Daten von Patienten von Interesse, welche die Therapie bereits vor mindestens 12 Monaten bzw. seit mindestens einer Pollensaison beendet haben.

Der verwendete Fragebogen wird auf den folgenden Seiten vorgestellt:

Langzeiterfolg der Sublingualtherapie

Nr.:

Patientenname

(Nachname, Vorname)

Geburtsdatum -- . -- . -- --

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

Teilnahmedatum

Telefonnummer

Anamnestische Angaben

1. Allergische Symptome und Medikation

a) Seit wann bestanden allergische Symptome?

b) Seit wann wurden Medikamente benötigt?

2. Klinisch manifeste Sensibilisierung gegen

☐ Bäume ☐ Milben ☐ Haustiere

☐ Gräser (Getreide) ☐ Kräuter ☐ Nahrungsmittel

☐ Schimmelpilze (saisonal) ☐ Schimmelpilze (gj) ☐ andere

3. Beschwerdezeitraum:

a) ☐ saisonal ☐ ganzjährig ☐ ganzjährig mit saisonaler
Verstärkung

b) wann waren die Beschwerden besonders stark?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jan	Feb	Mär	Apr	Mai	Jun	Jul	Aug	Sep	Okt	Nov	Dez

4. Frühere Therapien

a) Wurde vorher eine andere Immuntherapie gegen Allergien durchgeführt?

☐ nein ☐ ja Präparat:.....

Allergenzusammensetzung:.....

b) Gab es andere schwere Erkrankungen und wie wurden sie behandelt?

☐ nein ☐ ja; welche/ Therapie:.....

5. Verlauf der sublingualen Immuntherapie

a) Beginn der Behandlung: Jahr ____ Monat __

b) Ende der Behandlung: Jahr ____ Monat __

c) Wie wurde ORALVAC eingenommen?

☐ das ganze Jahr ☐ nur einige Monate, welche:

d) Wie erfolgte die Einnahme?

☐ täglich ☐ 3x die Woche

e) Wurde die Einnahme unterbrochen?

☐ nein ☐ ja; ____ Monate; von __ bis __

6. Allgemeinbefinden vor Immuntherapie

Allgemeinbefinden während der (letzten) Allergiesaison vor Therapie?

Sehr gut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr schlecht
	1	2	3	4	5	6	

7. Allgemeinbefinden kurz nach Immuntherapie

Allgemeinbefinden während der ersten Allergiesaison nach der Therapie?

Sehr gut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr schlecht
	1	2	3	4	5	6	

8. Allgemeinbefinden zum jetzigen Zeitpunkt

Befinden während der diesjährigen Pollensaison oder, bei regelmäßigem Allergenkontakt, zum jetzigen Zeitpunkt?

Sehr gut	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sehr schlecht
	1	2	3	4	5	6	

9. Konjunktivitis

9.1. Wurden **vor der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **vor Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

9.2. Wurden **während und kurz nach der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während und kurz nach Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

9.3. Bei *saisonalen* Allergenen

Wurden **während des letzten Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während des letzten Pollenfluges**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

9.4. Bei *ganzjährig vorkommenden* Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während der letzten Zeit**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

10. Rhinitis

10.1. Wurden **vor der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **vor Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

10.2. Wurden **während und kurz nach der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während und kurz nach Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

10.3. Bei *saisonalen* Allergenen

Wurden **während des letzten Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während des letzten Pollenfluges**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

10.4. Bei *ganzjährig vorkommenden* Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während der letzten Zeit**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

11. Asthma bronchiale

11.1. Wurden **vor der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **vor Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

11.2. Wurden **während und kurz nach der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während und kurz nach Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

11.3. Bei *saisonalen* Allergenen

Wurden **während des letzten Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während des letzten Pollenfluges**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

11.4. Bei *ganzjährig vorkommenden* Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während der letzten Zeit**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

12. Atopische Dermatitis

12.1. Wurden **vor der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **vor Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

12.2. Wurden **während und kurz nach der Therapie** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während und kurz nach Therapie**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

12.3. Bei *saisonalen* Allergenen

Wurden **während des letzten Pollenfluges** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während des letzten Pollenfluges**?

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

12.4. Bei *ganzjährig vorkommenden* Allergenen:

Wurden in **letzter Zeit** Medikamente zur Behandlung von Beschwerden benötigt?

☐ ja ☐ nein

Wie stark waren die Beschwerden **während der letzten Zeit?**

keine Beschwerden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	unerträglich
	1	2	3	4	5	6	

13. Veränderungen

Gegenüber dem Zeitraum vor Beginn der sublingualen Immuntherapie (SLIT) ergeben sich folgende Veränderungen:

13.1. Patientenbefinden nach ca. __ Jahren SLIT:

<input type="checkbox"/> beschwerdefrei	<input type="checkbox"/> sehr verbessert	<input type="checkbox"/> verbessert
<input type="checkbox"/> nicht verändert	<input type="checkbox"/> verschlechtert	<input type="checkbox"/> ungewiss

13. 2. Medikamentenverbrauch nach __ Jahren SLIT

<input type="checkbox"/> keine Medikamente	<input type="checkbox"/> erheblich verringert	<input type="checkbox"/> verringert
<input type="checkbox"/> zugenommen	<input type="checkbox"/> gleich geblieben	

13.3. Allgemeine Beurteilung der Verträglichkeit

<input type="checkbox"/> sehr gut	<input type="checkbox"/> gut	<input type="checkbox"/> mäßig	<input type="checkbox"/> schlecht
-----------------------------------	------------------------------	--------------------------------	-----------------------------------

13.4. Traten Nebenwirkungen auf?

<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, welche?.....
-------------------------------	---

14. Würden sie die Therapie anderen Patienten weiterempfehlen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> weiß nicht
-----------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

15. Wie wurde die Therapie beendet?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> normaler erfolgreicher Abschluss | <input type="checkbox"/> Ortswechsel |
| <input type="checkbox"/> Arztwechsel | <input type="checkbox"/> Schwangerschaft |
| <input type="checkbox"/> Präparatbezogene Nebenwirkungen | <input type="checkbox"/> Ablehnung |
| <input type="checkbox"/> andere Gründe:..... | |

16. Sind seit Beendigung der SLIT zusätzliche, vorher nicht bestehende Allergien aufgetreten?

- ☐ nein ☐ ja, welche?

17. Sehen sie erneuten Behandlungsbedarf?

- ☐ nein ☐ ja

18. Wie haben sie sich nach der Diagnose „Allergie“ informiert?

.....

.....

.....

3.3. Die Durchführung der SLIT mit ORALVAC bzw. ORALVAC PLUS

Wie bereits erwähnt, wurde das gesamte Patientenkollektiv mit ORALVAC bzw. ORALVAC plus der Firma BENCARD therapiert.

Nach sorgfältiger Diagnosestellung durch eine allergologisch ausgerichtete Anamnese und einer umfassenden Diagnostik (vorzugsweise Hauttest) ist dieses Medikament bei IgE-vermittelten Allergiesymptomen, wie z.B. Rhinitis, Konjunktivitis und Asthma indiziert.

ORALVAC (plus) enthält standardisierte, selektiv gereinigte, wässrige allergene Substanzen aus beispielsweise Milben, Pollen, Tierepithelien oder Schimmelpilzen nach individueller ärztlicher Rezeptur (welche auf dem Flaschenetikett vermerkt ist).

Die Allergenextrakte werden mittels immunologischer und biochemischer Methoden in TU (Therapeutic Units) standardisiert und charakterisiert. So kann eine gleich bleibende Qualität des Allergengehaltes und der Allergenaktivität erhalten werden. Zusätzlich wird für ausgewählte Allergenextrakte der Anteil an Majorallergenen bestimmt.

Mit Hilfe der Dosierpumpe wird die tägliche Tagesdosis, vorzugsweise nach einer Mahlzeit, unter die Zunge gegeben. Dort sollte die Lösung für 1-2 Minuten gehalten und anschließend geschluckt werden. Bei Kindern sollte die Einnahme unter elterlicher Aufsicht erfolgen.

Die Einleitung der Therapie beginnt mit der Grundbehandlung. Im Normalfall erhalten die Patienten drei Flaschen (Nr.1=grün, Verdünnung 1/1000; Nr.2= gelb, Verdünnung 1/10; Nr.3= rot, TU/ml Abb. 6), die die Allergene in ansteigender Konzentrationen enthalten. Wenn die Allergie sehr stark ausgeprägt ist, kann auch noch eine vierte Flasche vorgeschaltet werden (Nr. 0= schwarz, Verdünnung 1/1000).



Abbildung 6: ORALVAC plus, Grundbehandlung (Informationsmaterial Bencard)

3.Materialien und Methoden

Das Dosisschema beginnt mit der Einnahme von einem Hub aus der Flasche mit der niedrigsten Allergenkonzentration (im Normalfall Flasche Nr.1=grün). Die Allergenkonzentration wird täglich erhöht, indem die Anzahl der Hübe gesteigert wird, bzw. indem die Therapie mit einer Flasche mit stärkerer Konzentration (Flasche Nr.2= gelb bzw. Flasche Nr.3= rot) fortgesetzt wird.

Wenn der Patient bei 3 Hüben aus Flasche Nr.3 angelangt ist, wurde die Höchstdosis erreicht und die Phase der Dosissteigerung in der Grundbehandlung ist abgeschlossen. Kam es bei der Einnahme der Höchstdosis zu Nebenwirkungen (z.B. Kribbeln, Juckreiz, Bläschen im Mund oder Rachen) muss die Dosis durch den behandelnden Arzt für einige Tage reduziert werden.

Im unmittelbaren Anschluss an die Grundbehandlung erfolgt die Fortsetzungsbehandlung, welche aus zwei Flaschen Nr.3 (rot) (in gleicher Dosisstärke wie Flasche Nr.3 der Grundbehandlung) besteht. Die Einnahme sollte aus der höchsten Anzahl an Hüben bestehen, die in der Grundbehandlung erreicht wurden (im Normalfall 3 Hübe täglich).

Beim Anbrechen der zweiten Flasche Nr.3 sollte die nächste Fortsetzungspackung nachbestellt werden, damit es zu keiner Therapieunterbrechung kommt. Das gesamte Dosisschema ist in **Abbildung 7** dargestellt.

In Hinblick auf eine möglichst langfristige und vollständige Besserung der allergischen Symptome wird empfohlen, die SLIT in 3(-5) aufeinander folgenden Jahren durchzuführen.

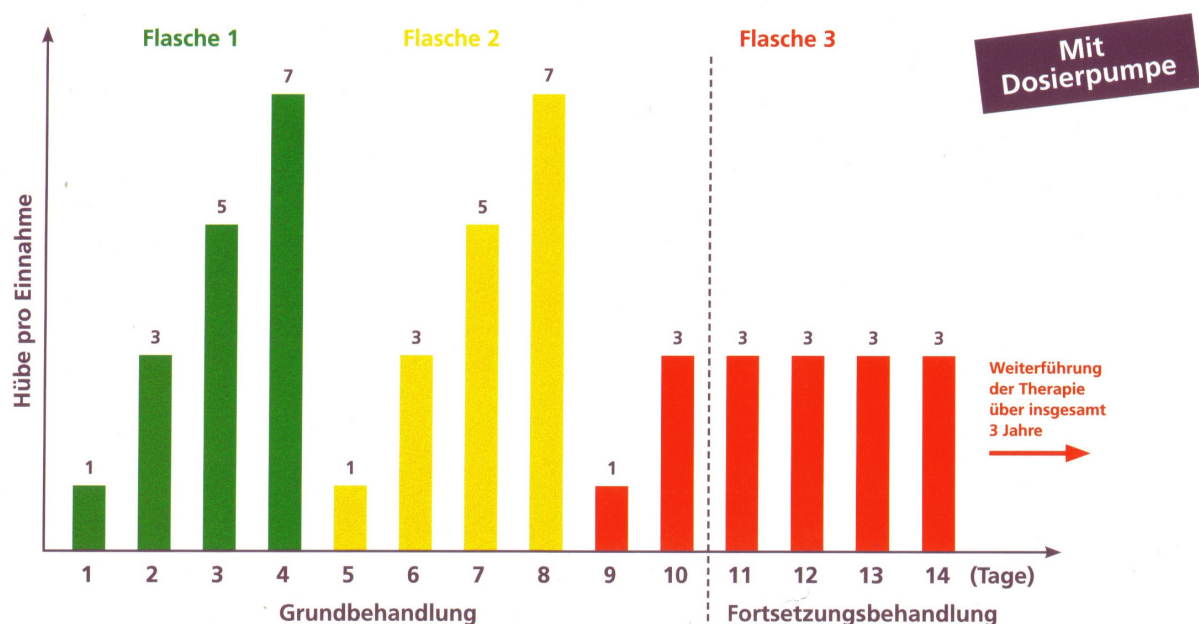


Abbildung 7: Dosisschema ORALVAC plus (Informationsmaterial Bencard)

3.Materialien und Methoden

Wird eine ganzjährige Behandlung mit Pollenextrakten durchgeführt, sind zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

- Die Grundbehandlung sollte nicht während der jeweiligen Pollenflugzeit durchgeführt werden.
- Während des Pollenfluges muss die erreichte Dosis dem individuellen Sensibilisierungsgrad, der Symptomatik und der Allergenexposition besonders angepasst werden.
- Die Reduktion auf 1 bis 2 Hübe der Flasche Nr.3 empfiehlt sich beim Auftreten einer allergologischen Symptomatik. Nach Ende der Pollenflugzeit kann gemäß dem Dosisschema wieder auf die Höchstdosis (3 Hübe Flasche Nr.3) gesteigert werden.
- Die Reduktion auf 1 bis 2 Hübe der Flasche Nr.3 empfiehlt sich beim Auftreten einer allergologischen Symptomatik. Nach Ende der Pollenflugzeit kann gemäß dem Dosisschema wieder auf die Höchstdosis (3 Hübe Flasche Nr.3) gesteigert werden.
- Bei Patienten mit schwerer Symptomatik während der jeweiligen Pollenflugzeit darf eine cosaisonale Behandlung mit Pollenextrakten nicht durchgeführt werden.

Sollten die empfohlenen Einnahmeintervalle nicht eingehalten werden (z.B. wegen akuter Erkrankung, Schutzimpfung oder wegen Vergessens) ist nach Absprache mit dem Arzt eine erforderliche Dosisreduktion zu erwägen.

Wurde die Einnahme einen Tag während der Grundbehandlung ausgelassen, sollte noch einmal die letzte Dosis eingenommen werden. Bei einer Therapieunterbrechung, die mehr als einen Tag beinhaltet, wird empfohlen pro ausgelassenen Einnahmetag einen Schritt im Dosisschema zurückzugehen. Anschließend sollte es gemäß dem Dosisschema zur erneuten Steigerung kommen.

Kam es zum Auslassen der Einnahme nicht länger als einer Woche in der Erhaltungsphase, sollte die Dosis auf zwei Hübe reduziert werden, um diese am nächsten Tag erneut auf drei Hübe zu steigern.

Wurde die Behandlung bis zu zwei Wochen unterbrochen, ist anzuraten die Dosis auf einen Hub zu minimieren. Anschließend sollte sie jedoch täglich um einen Hub gesteigert werden, bis wie zuvor drei Hübe pro Tag eingenommen werden.

Wenn die Therapie länger als zwei Wochen unterbrochen wurde, sollte die Wiederaufnahme der Grundbehandlung in Betracht gezogen werden.

Wie bei anderen Hyposensibilisierungsbehandlungen, gelten unter anderen folgende Erkrankungen als absolut kontraindiziert:

- akute oder chronische (Fokus) Infektionen oder Entzündungen
- sekundäre Änderungen im Reaktionsorgan (z.B. Emphysem, Bronchiektasen)
- Immundefekte
- Behandlung mit β - Blockern.

3.4. Statistik

Die Daten der Telefonbefragungen wurden in Excel eingefügt und ausgewertet. Um statistische Berechnungen anhand der ermittelten Ergebnisse durchzuführen, wurden die Informationen ebenfalls in SPSS 14 erstellt. Zur Durchführung statistischer Tests wurde das Institut für medizinische Statistik der Universität Jena konsultiert. So wurden die Werte mittels des Randhomogenitätstest ausgewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Allergieverteilung

Es nahmen 61 Patienten an dem Telefoninterview teil. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis.

Die Befragten verteilten sich wie folgt auf die zu erfragenden Allergene:

Gräser, Haustiere, Bäume, Nahrungsmittel, Kräuter und Schimmelpilze, wobei Patienten mit Mehrfachallergien vorkamen (Abb.8). Bei den saisonalen Allergenen waren die Sensibilisierungen auf Gräser und Bäume (vor allem Birke, Hasel und Erle) bei den ganzjährigen Allergenen die Hausstaubmilben am weitesten verbreitet.

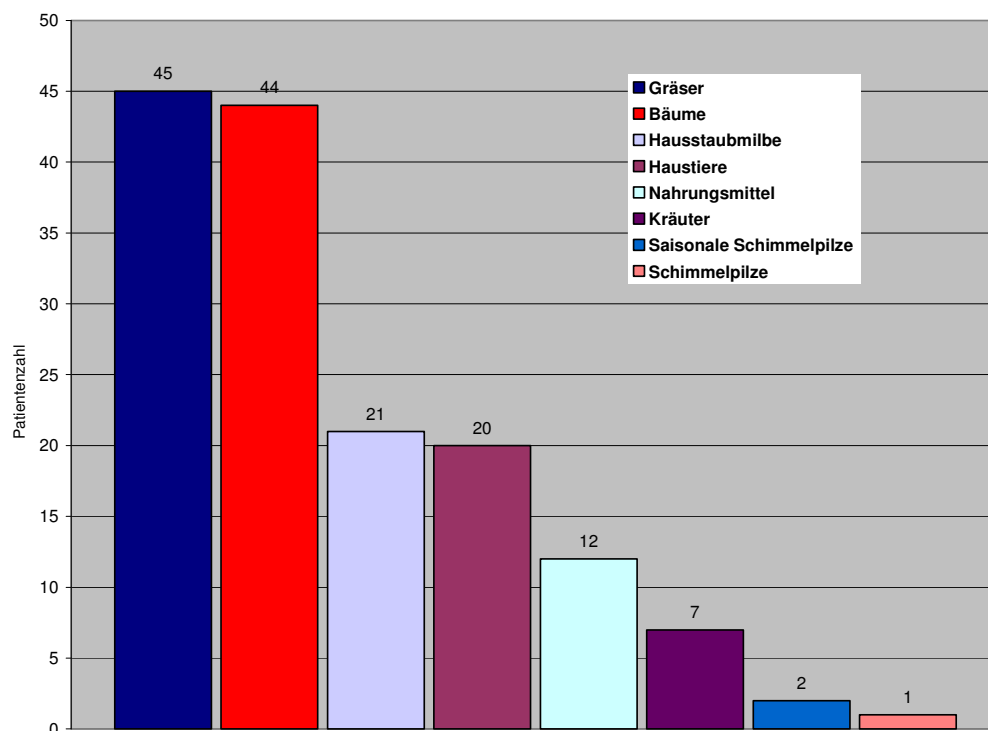


Abbildung 8: Verteilung der Patienten auf die zu erfragenden Allergene.
Mehrere Nennungen von Allergenen waren bei Mehrfachallergien möglich.

4.2. Beschwerdezeiträume

Es kam zu einer Verteilung der Beschwerdezeiträume wie in Abbildung 9 dargestellt: Saisonale (67%), ganzjährige (15%) und ganzjährige Beschwerden mit saisonaler Verstärkung (18%). Zusammen bilden die Patienten mit „ganzjähriger“ und „ganzjähriger mit saisonaler Verstärkung“ vorkommender Allergie mit 33% knapp die Hälfte der

4. Ergebnisse

Befragten, während 67% eine rein saisonale Allergie angaben. Somit zeigt sich eine deutliche Verstärkung der Symptomatik vor allem in den Frühjahrs- und Sommermonaten von März bis Juli, die Hauptblütezeit von früh blühenden Bäumen und Gräsern. In den restlichen Monaten klagen diese Patienten kaum über allergische Beschwerden. Hier sind fast ausschließlich Allergiker betroffen, die ganzjährig unter ihrer Allergie zu leiden haben, hauptverantwortliche ganzjährige Allergene sind z.B. die Hausstaubmilbe oder Tierhaare. In **Abbildung 10** sind die Beschwerden über das ganze Jahr dargestellt.

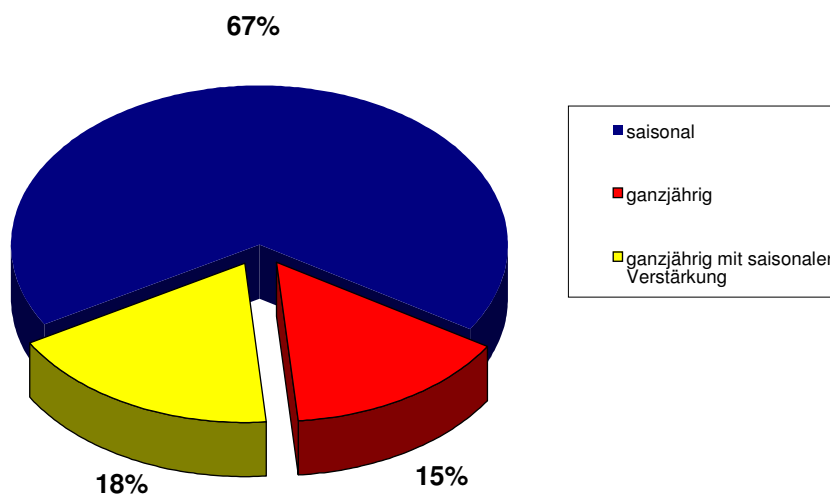


Abbildung 9: Verteilung der Allergien auf saisonale, ganzjährige und ganzjährige mit saisonaler Verstärkung.

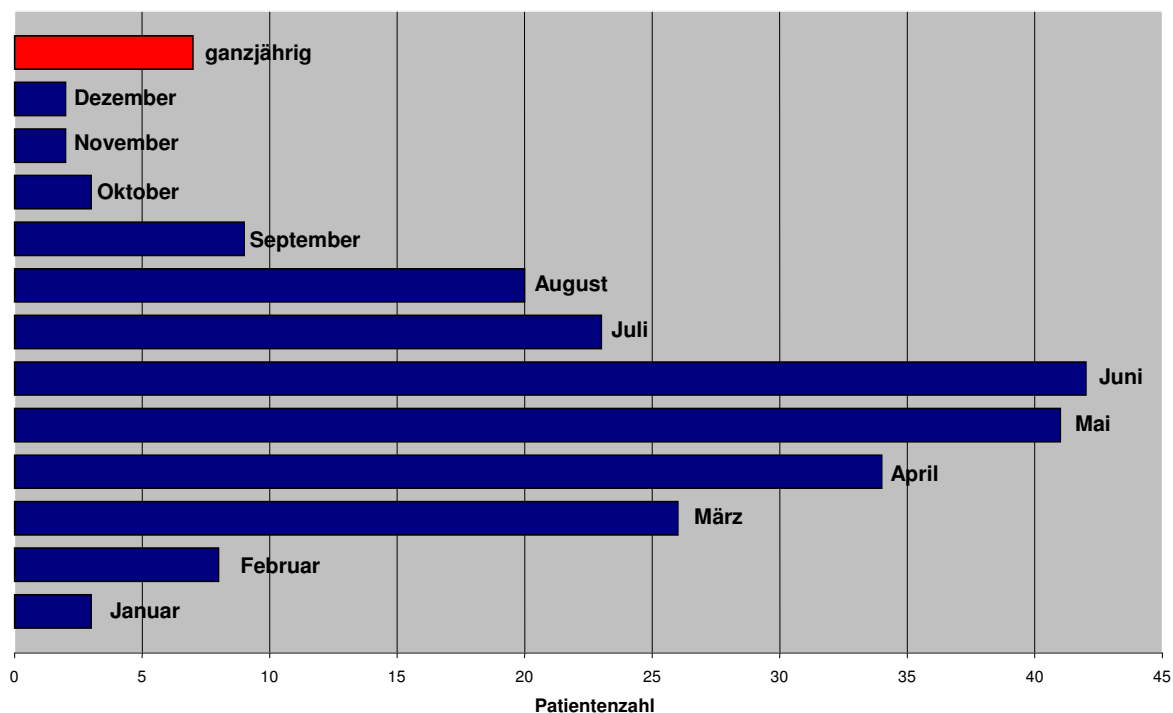


Abbildung 10: Ausprägung der Beschwerden im Jahr

4.3. Behandlungsdauer

Von den 61 befragten Patienten, haben 55 die Therapie bereits beendet. 6 Allergiker befanden sich zum Zeitpunkt der Befragung noch unter Therapie. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 2,5 Jahre (Abb.11).

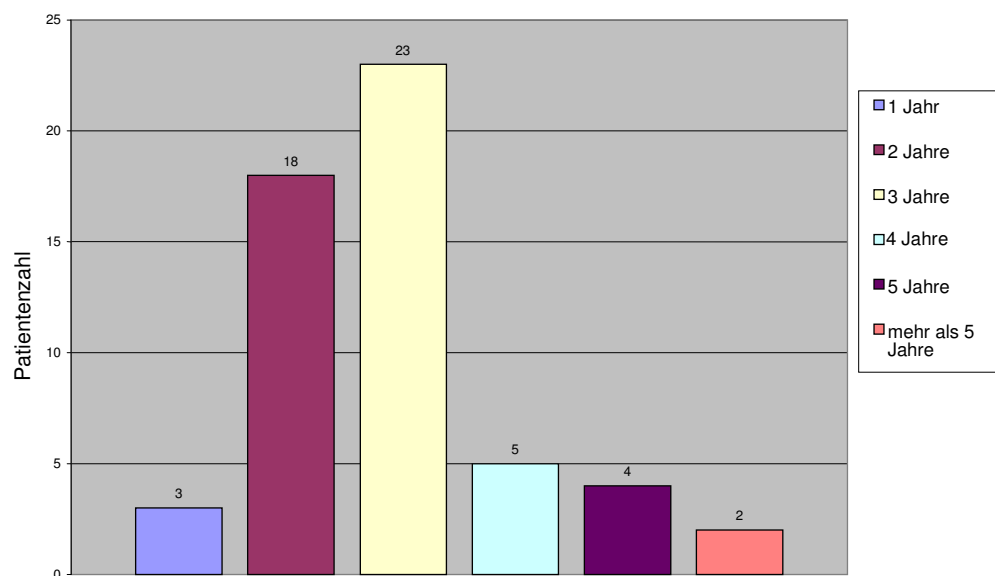


Abbildung 11: Behandlungsdauer in Jahren

4.4. Zeitraum nach Therapieende

Die 55 Patienten befinden sich im Zeitraum nach Therapie (Abb.12). Im Durchschnitt befinden sich die Befragten 2,6 Jahre nach Abschluss der Behandlung. Nahezu 60% der Allergiker haben den Abschluss aber erst 3 Jahre oder weniger hinter sich, so dass Beobachtungen nach diesem Zeitraum eher als Tendenzen und nicht als signifikante Ergebnisse anzusehen sind.

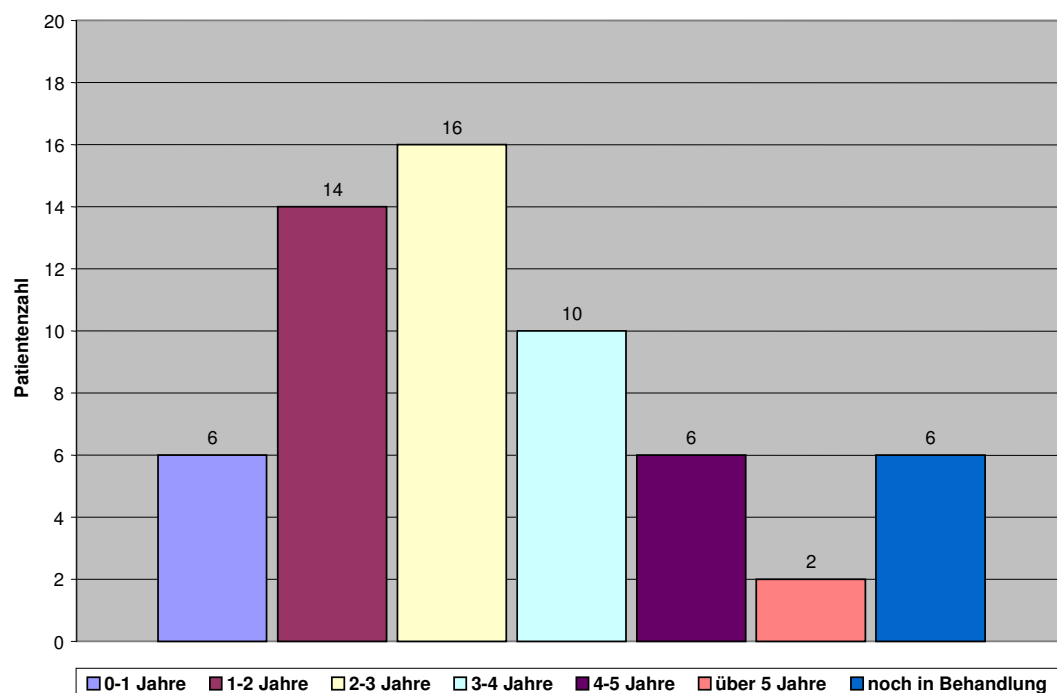


Abbildung 12: Zeitraum nach Therapieende

4.5. Altersabhängigkeit

Im Durchschnitt begannen die Befragten mit der SLIT im Alter von 26,2 Jahren. 26% waren zwischen 31 und 40 Jahren, ein anderer Hauptteil (25%) zwischen 5 und 10 Jahren alt. Dies zeigt deutlich, dass es zwei Gipfel der Therapieansätze gibt: einen im mittleren Schulkindalter und einen anderen im mittleren Erwachsenenalter. Hier zeigt sich, dass in dem beobachteten Patientenkollektiv, Hyposensibilisierungstherapien im jungen Alter stattgefunden haben, dagegen im älteren Schulkindalter bzw. im Jugendlichen- bis frühes Erwachsenenalter kaum begonnen wurde zu therapieren. Erst im mittleren Erwachsenenalter stieg der Trend zur Behandlung an. Die genaue Altersverteilung zu Therapiebeginn zeigt Abbildung 13.

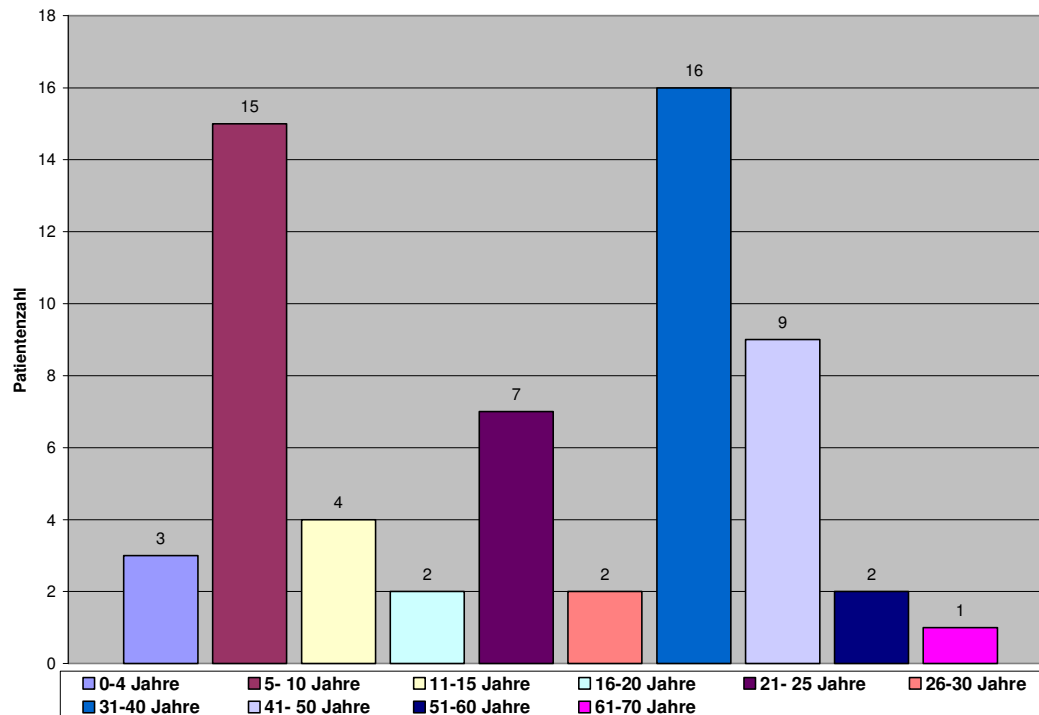


Abbildung 13: Alter zu Therapiebeginn

Interessiert hat uns die Frage, wie viel Zeit vergangen ist, zwischen Symptombeginn und Medikations- bzw. Therapiebeginn. 43% der Patienten beginnen innerhalb des ersten Jahres nach Symptombeginn mit der Einnahme von antiallergischen Medikamenten (Abb.14). Der Hauptteil (88%) startet mit der Medikation innerhalb von 5 Jahren. Alle anderen erst (viel) später. Es liegt den Patienten also sehr viel daran möglichst schnell eine (symptomatische) Linderung der allergischen Beschwerden zu erwirken.

Abbildung 15 verdeutlicht den Zeitraum, welcher zwischen Symptombeginn und dem Beginn der SLIT liegt. Hier zeigt sich, dass die meisten (49%) Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Symptombeginn mit der SLIT begonnen haben. 16% beginnen erst mit der Therapie nach 10- 15 Jahren, oder noch später (18%).

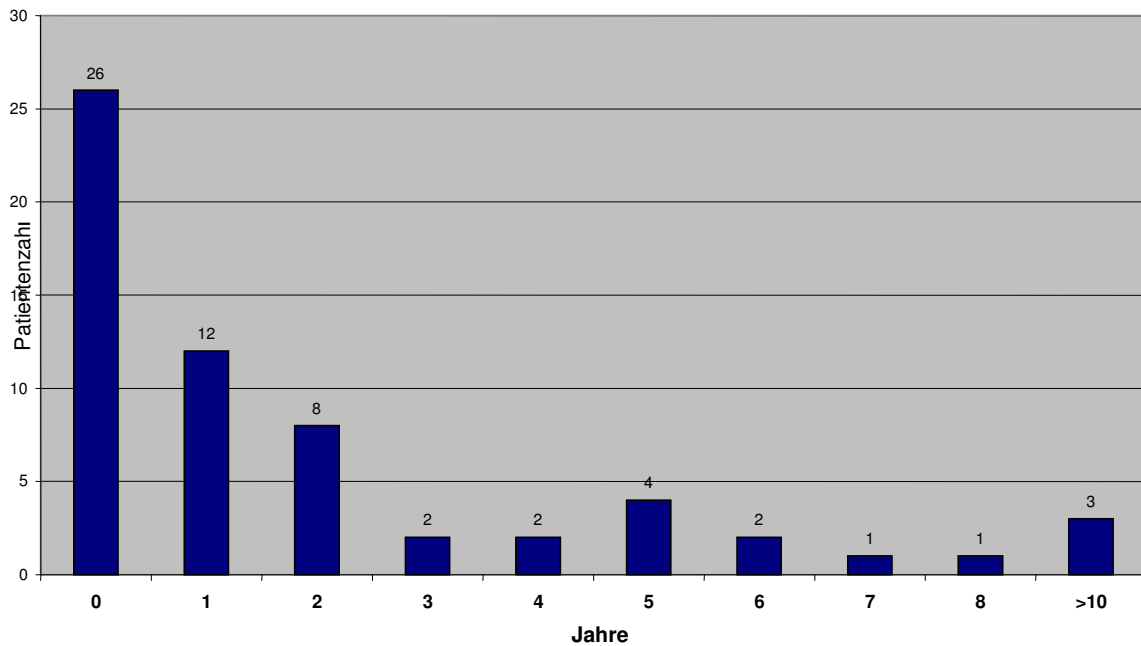


Abbildung 14: Zeit von Symptombeginn bis Beginn symptomatische Therapie

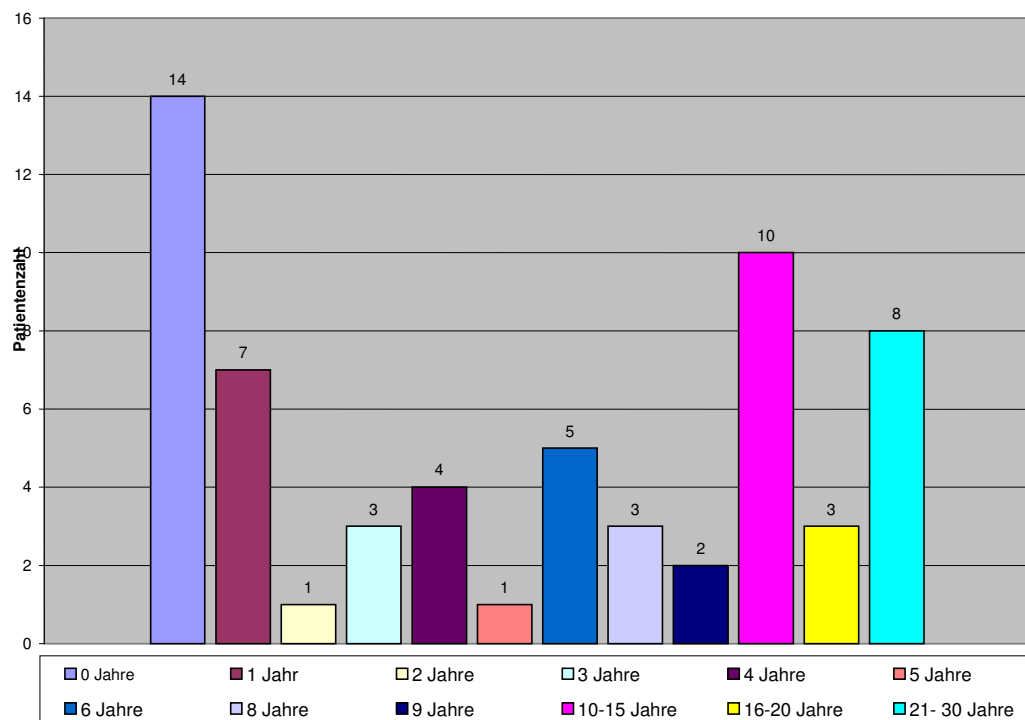


Abbildung 15: Zeit von Symptombeginn bis Start SLIT

4.6. Therapiedurchführung

Fast alle Patienten befanden sich vor Therapiebeginn mit ORALVAC (plus) in symptomatischer Behandlung mit antiallergischen Medikamenten, vor allem mit Antihistaminika. Diese wird je nach Bedarf auch während und nach Behandlung mit der

4. Ergebnisse

SLIT durchgeführt. In einigen Fällen wurden vor der SLIT mit ORALVAC (plus) schon andere Formen der Hyposensibilisierung durchgeführt (Abb.16). Die Befragten konnten leider keinerlei Angaben zu den Präparaten machen.

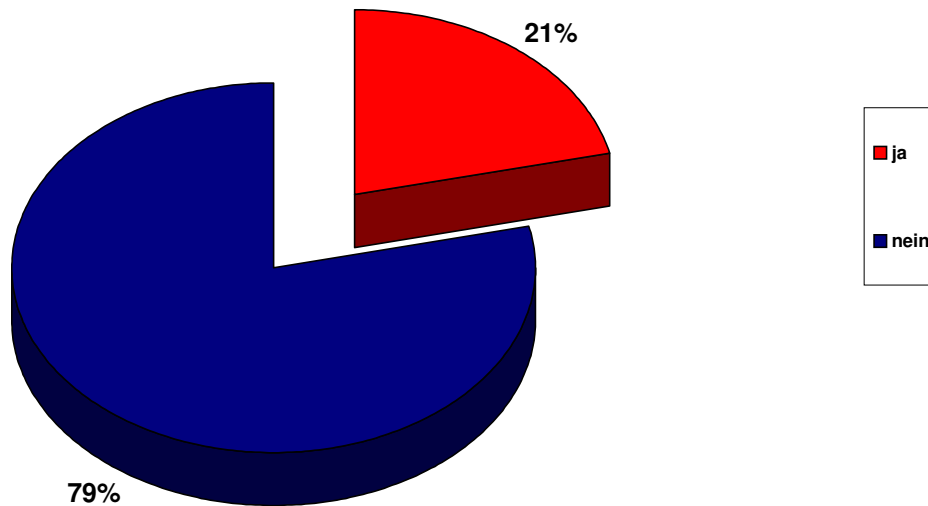


Abbildung 16: andere Immuntherapien vor der SLIT mit ORALVAC (plus)

Die Einnahme von ORALVAC (plus) wurde bei 52% der Patienten täglich durchgeführt, 28% nahmen das Präparat 3x die Woche ein, die restlichen 20% befolgten ein, mit dem Arzt erstelltes, individuelles Einnahmeschema (Abb.17).

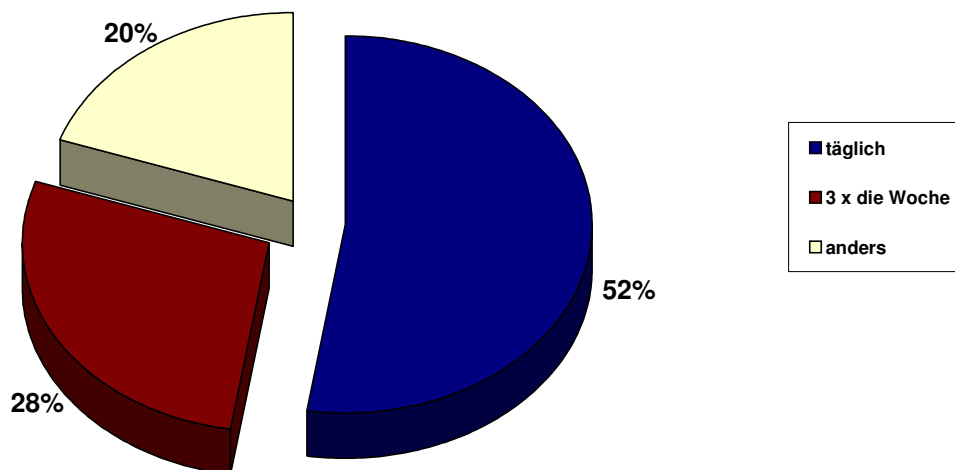


Abbildung 17: Art der Einnahme

Bei 98% der Patienten kam es zu keinerlei längeren (mehr als 2 Wochen) Therapieunterbrechung, bei 2% wurde die Therapie wegen einer Schwangerschaft unterbrochen, jedoch danach weiter fortgesetzt.

4.7. Allgemeinbefinden

Das allgemeine Befinden wurde, unabhängig vom Befinden der einzelnen Symptome, separat befragt und ausgewertet. Die Kategorisierung wurde auf einer Skala von 1- 6 (gemäß dem deutschem Schulnotensystem) vorgenommen, wobei die Note 1: „keine Beschwerden“, Note 2: „gutes Befinden“, Note 3: „befriedigend“, Note 4: „erträgliche Beschwerden“, Note 5: „kaum erträgliche Beschwerden“ bis hin zur Note 6: „sehr schlechtes Befinden“, bedeutete. Es gab drei zu beurteilende Zeitpunkte: „vor Therapie“, „während Therapie“ und „jetzt“ nach Therapieabschluss (mindestens 1 Saison bzw. mehrere Jahre nach Behandlungsende). Da sich zum Befragungszeitpunkt noch 6 Patienten in Behandlung befanden, wurden diese nicht in die Auswertungspunkt „jetzt“ einbezogen.

Vor Behandlungsbeginn beschrieben 88% ihre Beschwerden mit der Note 4 oder schlechter, kurz nach bzw. während Therapie waren es nur noch 31%, und nach Therapie noch 18% (Abb.18). Zum jetzigen Zeitpunkt bewerteten 59% der Patienten ihr Allgemeinbefinden mit „gut“ bzw. „sehr gut“, wohingegen vor Therapie keiner diese Note vergab, bzw. während Therapie schon 30% dies angaben. Unter Behandlung mit ORALVAC (plus) kommt es zu einer signifikanten Verbesserung des Allgemeinbefindens bei Allergikern aller Art ($p=0,001$). Außerdem kann man eine Zunahme der Patienten, die ihr Allgemeinbefinden mit „1“ einschätzen, im Vergleich während Therapie und jetzt erkennen, dies spricht für einen positive Langzeitwirkung auch nach Therapieende.

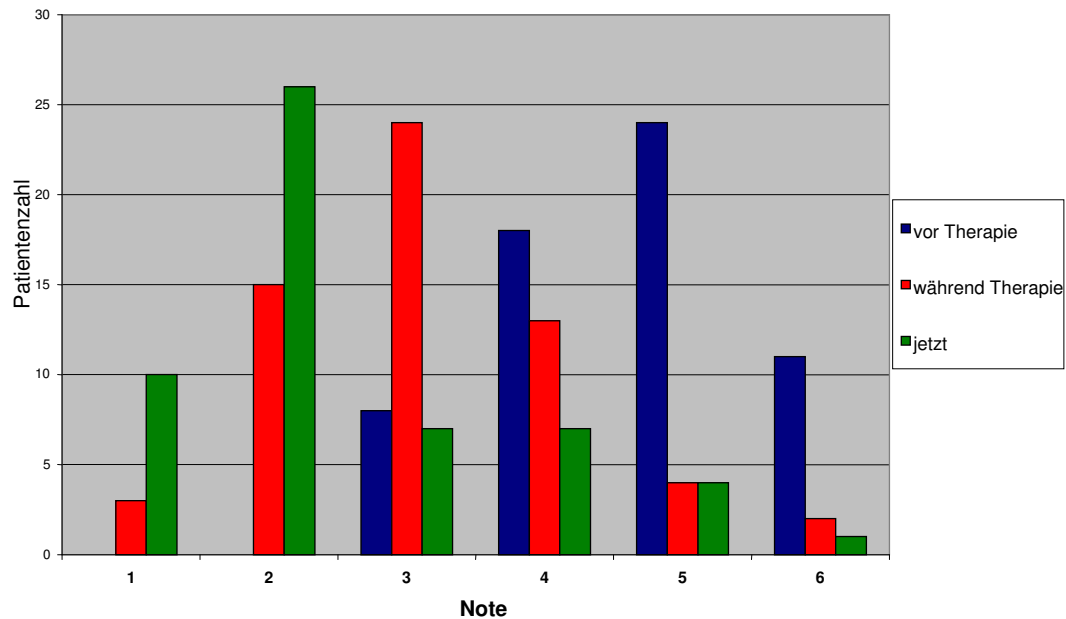


Abbildung 18: Allgemeinbefinden vor, während und nach Therapie

1= „sehr gut“; 2= „gut“; 3=“ befriedigend“; 4= „erträglich“; 5= „kaum erträglich“;

6= „sehr schlecht“

4.7.1. Veränderung des Allgemeinbefindens

Um näher einschätzen zu können, in welche Richtung das Allgemeinbefinden sich verändert, wurden die Daten bezüglich ihrer Skalawechsels untersucht.

Wie in **Abbildung 19** erkennbar ist, gaben bereits 78% der Patienten an, sich bereits während der Therapie besser zu fühlen. Bei 11 Patienten verbesserte sich das Befinden um 3 Skalapunkte, bei 3 Patienten sogar um 4. 18% der Befragten konnten noch keine Veränderungen feststellen, 3% beschrieben sogar eine Verschlechterung um einen Skalapunkt.

keine Veränderung

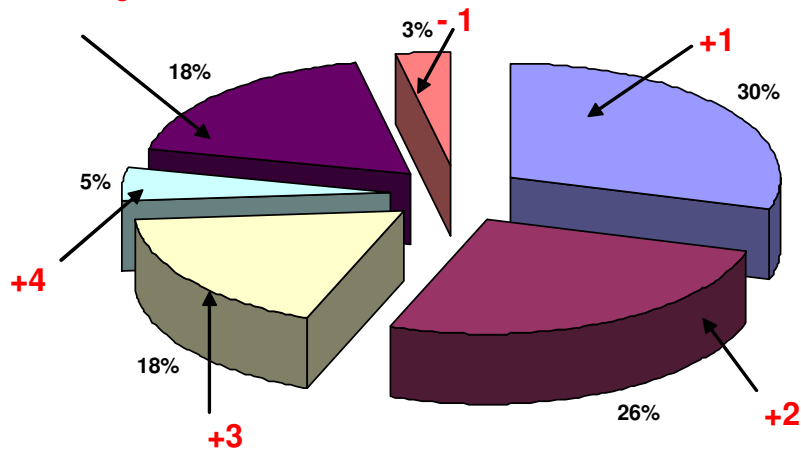


Abbildung 19: Veränderung des Allgemeinbefindens, Zeitraum „vor“ bis „während“ Therapie (n=61)

Dass es zu einer weiteren Besserung des Befindens im Zeitraum „während“ Therapie bis zum jetzigen Zeitraum kommt, zeigt **Abbildung 20**. Hier kommt es bei weiteren 58% der Befragten zu Verbesserungen um mindestens einen Skalapunkt. Bei 27% bleibt das Befinden gleich und bei 15% kommt es zu einer leichten Verschlechterung.

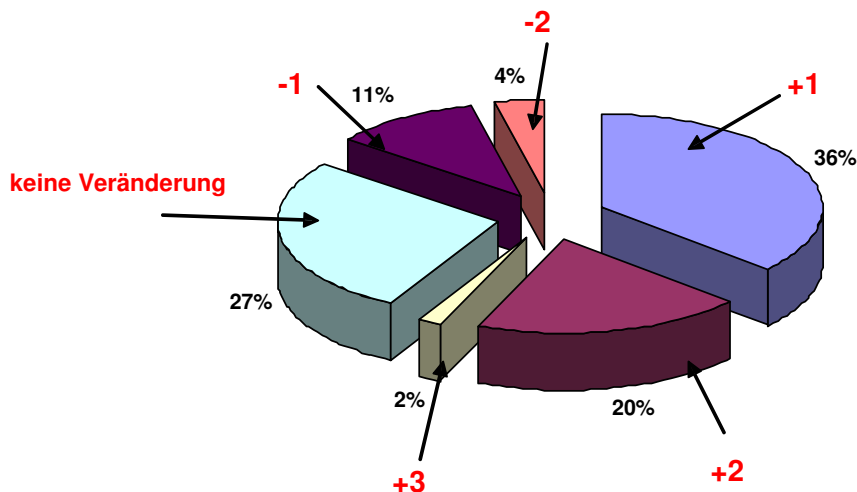


Abbildung 20: Veränderung des Allgemeinbefindens, Zeitraum „während Therapie“ bis „jetzt“ (n=55)

Die deutlichste Aussage bezüglich der Wirkung und des Langzeiteffektes kann in **Abbildung 21** erkannt werden. Hier werden die Daten miteinander verglichen, welche die Patienten vor Therapie und zum Befragungszeitpunkt angeben. Es ist eine deutliche

4. Ergebnisse

Verbesserung erkennbar: 83% schätzen ihr Allgemeinbefinden als verbessert ein. Der Großteil um zwei bis 4 Skalapunkte. Bei 11% kam es zu keiner Verbesserung des Befindens, bei 6% sogar zu einer leichten Verschlechterung. Es zeigt sich also, dass der Therapieerfolg bei den meisten Patienten weit über das Behandlungsende anhält, und der SLIT somit ein positiver Langzeiteffekt zugesprochen werden kann.

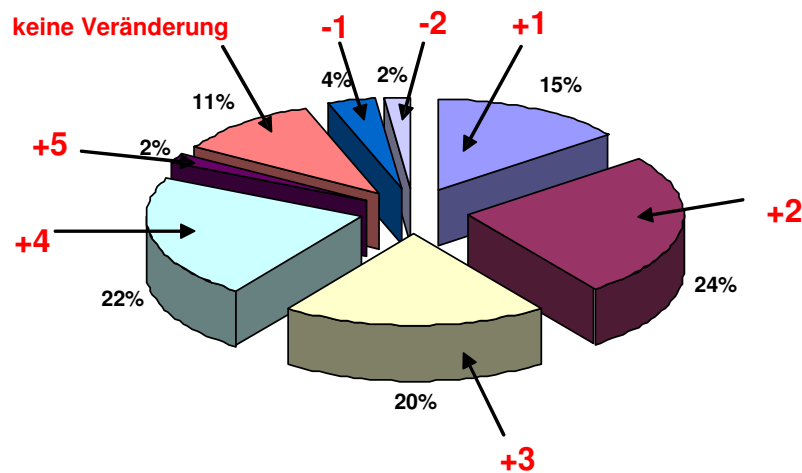


Abbildung 21: Veränderung des Allgemeinbefindens, Zeitraum „vor Therapie“ bis „jetzt“ (n=55)

4.8.Symptome

Die einzelnen allergischen Symptome, Konjunktivitis, Rhinitis, Asthma und atopische Dermatitis wurden einzeln abgefragt und nach dem oben genannten System bewertet. Da es sich bei der Allergie um einen Symptom- Formenkreis handelt, kann es auch zu Mehrfachnennungen kommen. Außerdem wurden die Beschwerden, wie bereits erwähnt, in zwei Gruppen eingeteilt: saisonale Beschwerden und ganzjährige bzw. ganzjährige mit saisonaler Verstärkung. Von den insgesamt 61 Befragten leiden 55 Patienten unter Konjunktivitis, 53 unter Rhinitis, 14 unter atopischer Dermatitis und 19 unter allergischem Asthma (Abb.22). Da zum Befragungszeitpunkt 6 Patienten die Therapie noch nicht abgeschlossen hatten, konnten bei ihnen nur die Antworten „vor Therapie“ und „während Therapie“ mit in die Auswertung einbezogen werden.

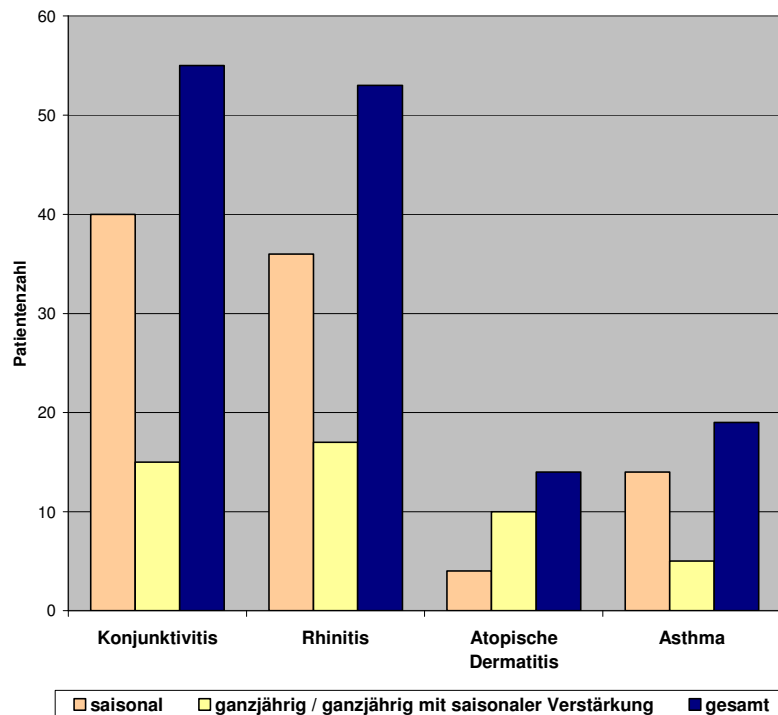


Abbildung 22: Symptome des Patientenkollektivs, unterteilt in „saisonale Beschwerden“, „ganzjährige bzw. ganzjährige mit saisonaler Verstärkung“ und Gesamtanzahl; (n=61)

Außerdem wurde der Medikamentenverbrauch in Abhängigkeit von den Zeitpunkten „vor Therapie“, „während Therapie“ und „beim letzten Pollenflug“ bzw. „jetzt“ bei den unterschiedlichen Beschwerdezeiträumen abgefragt.

4.8.1. Konjunktivitis

55 der befragten Allergiker leiden unter dem Allergie-Symptom „Konjunktivitis“, davon 40 unter saisonalen Beschwerden, 15 unter ganzjährigen bzw. ganzjährigen mit saisonaler Verstärkung, somit ist die Konjunktivitis das meist genannte allergische Symptom.

In beiden Gruppen kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome ($p=0,001$) als auch ein Medikamentenrückgang (Abb.23-26). In der Gruppe mit saisonal-vorkommender Konjunktivitis zeigt sich dies etwas deutlicher, gaben vor Therapie noch 52% ihre Beschwerden mit „5“ oder „6“ an, tun dies während Therapie nur noch 2,5% und jetzt 5,5%. Demgegenüber kam es vor Therapie zu keiner Nennung der Note 1 bzw. 2, während Therapie gaben schon 27% ihr Befinden mit der Note 2 an, und jetzt beschreiben 58% ihre Beschwerden mit „2“ oder besser. Auch beschreibt der Medikamentenverbrauch einen deutlichen Rückwärtstendenz, benötigten vor Therapie

4. Ergebnisse

noch 87% eine symptomatische Medikation, waren es während Therapie noch 52% und beim letzten Pollenflug nur noch 25%.

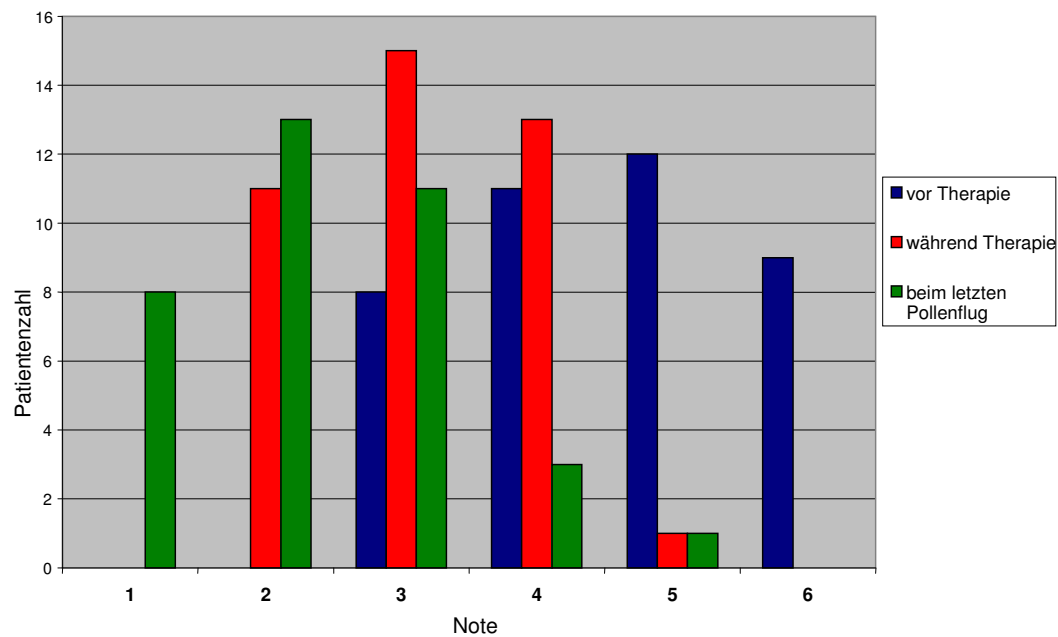


Abbildung 23: Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal- vorkommenden Allergien (n=40 bzw.36)

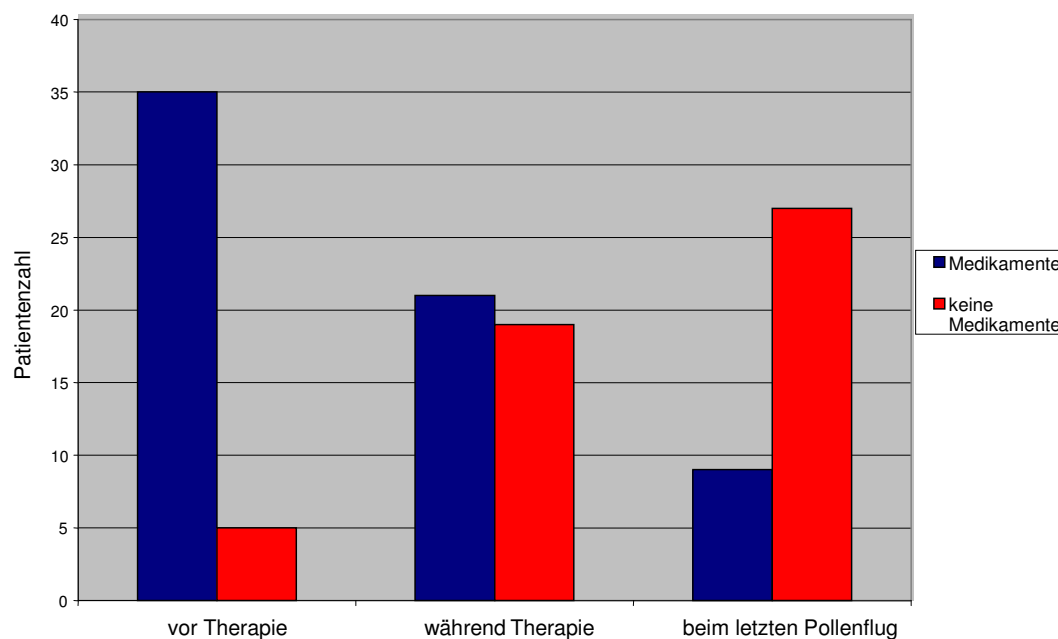


Abbildung 24: Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal- vorkommenden Allergien (n=40 bzw. 36)

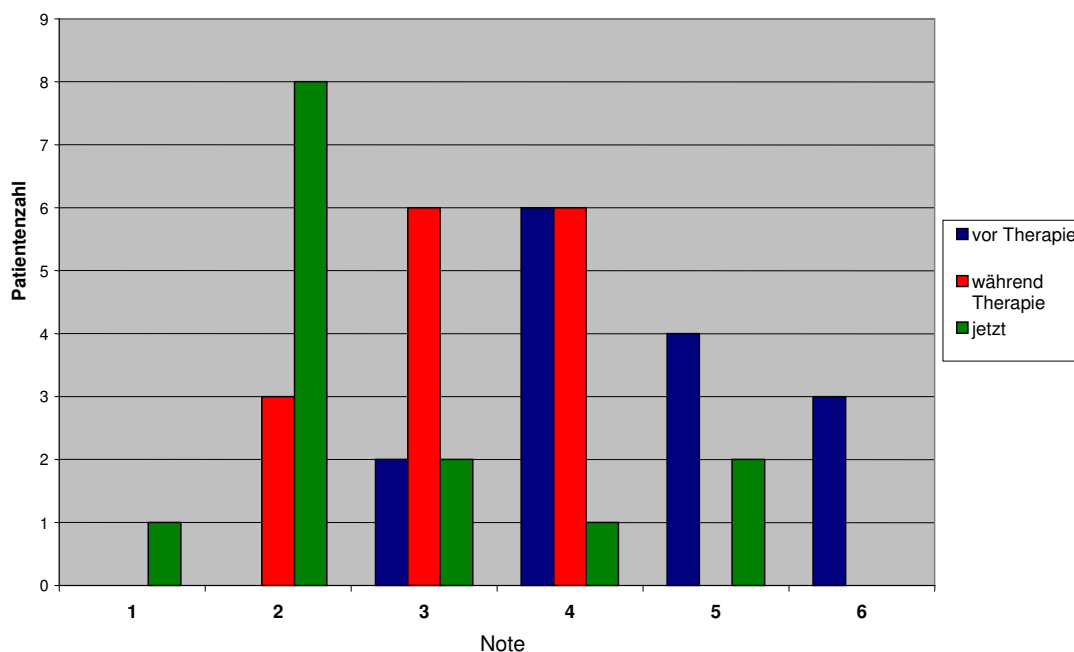


Abbildung 25: Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig, bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=15 bzw.14)

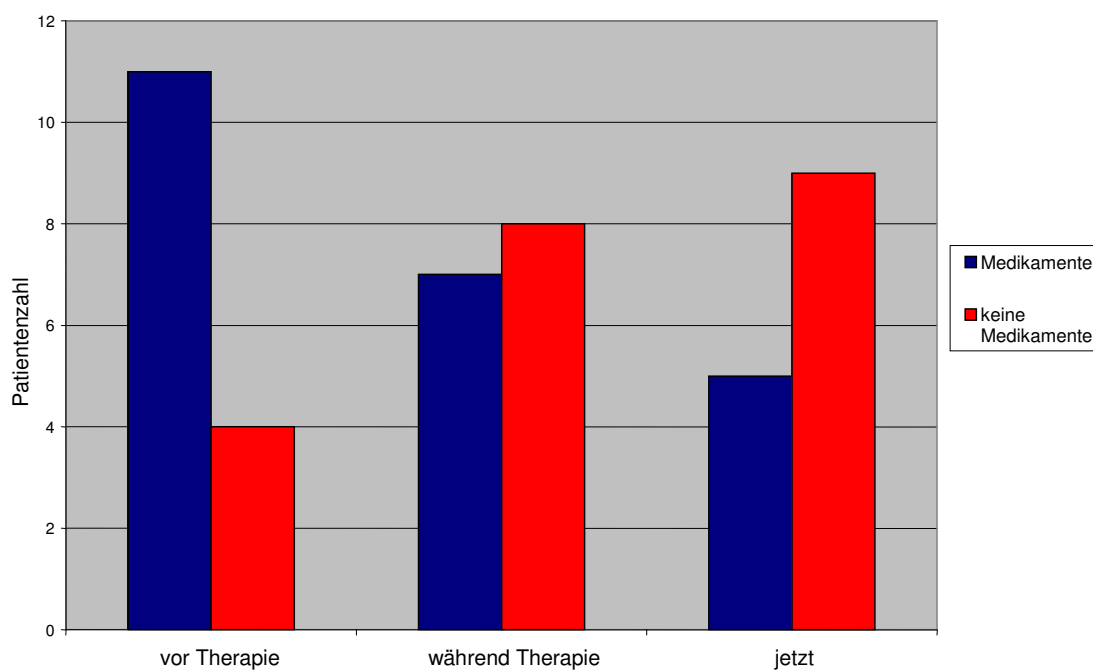


Abbildung 26: Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=15 bzw.14)

4.8.2. Rhinitis

An einer Rhinitis litten insgesamt 53 Patienten, 36 davon unter saisonalen und 17 unter ganzjährigen bzw. ganzjährigen mit saisonaler Verstärkung auftretenden Beschwerden.

Wie die folgenden Abbildungen zeigen, kommt es durch die Therapie mit ORALVAC (plus) zu signifikanten Verbesserungen bezüglich des Befindens ($p=0,001$) und des Medikamentenverbrauchs.

In **Abbildung 27** und **28** ist die Gruppe der saisonalen Allergiker dargestellt.

Beschrieben 90% der Allergiker ihre Beschwerden vor Therapie noch mit den Noten 4 und schlechter, zeigt sich bereits während Therapie, dass 90% ihre Beschwerden zwischen „2“ und „4“ einschätzen. Beim letzten Pollenflug waren es 66%, die ihre Symptomatik mit der Note 3 und besser einschätzen. Vor Therapie mussten 86% ihre Beschwerden mit Medikamenten lindern, während Therapie waren es noch 47%, während nach Therapie nur noch 37%.

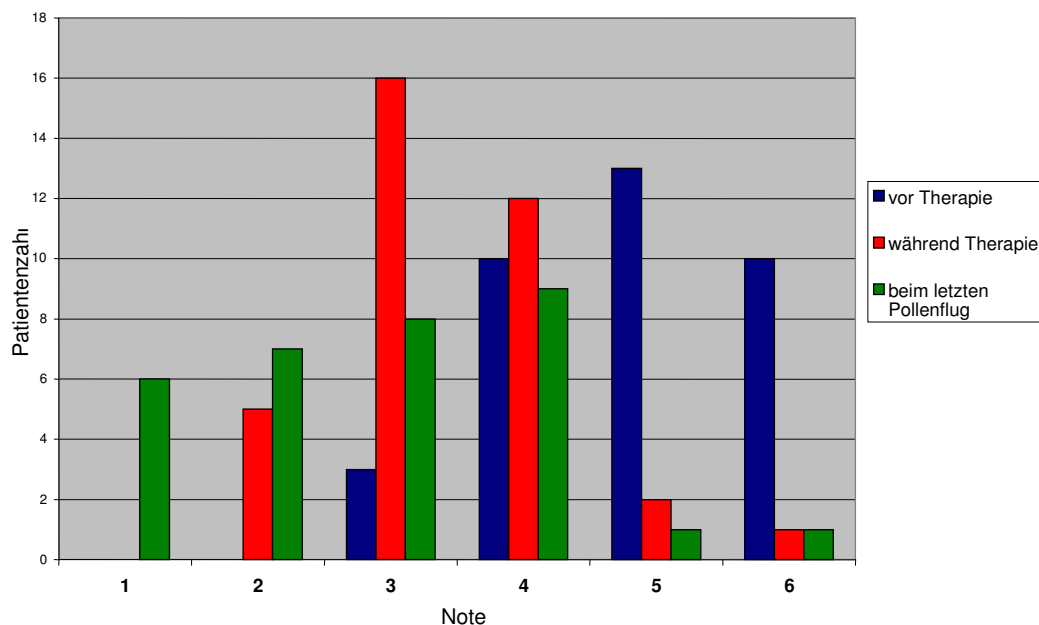


Abbildung 27: Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal- vorkommenden Allergien (n=36 bzw. 32)

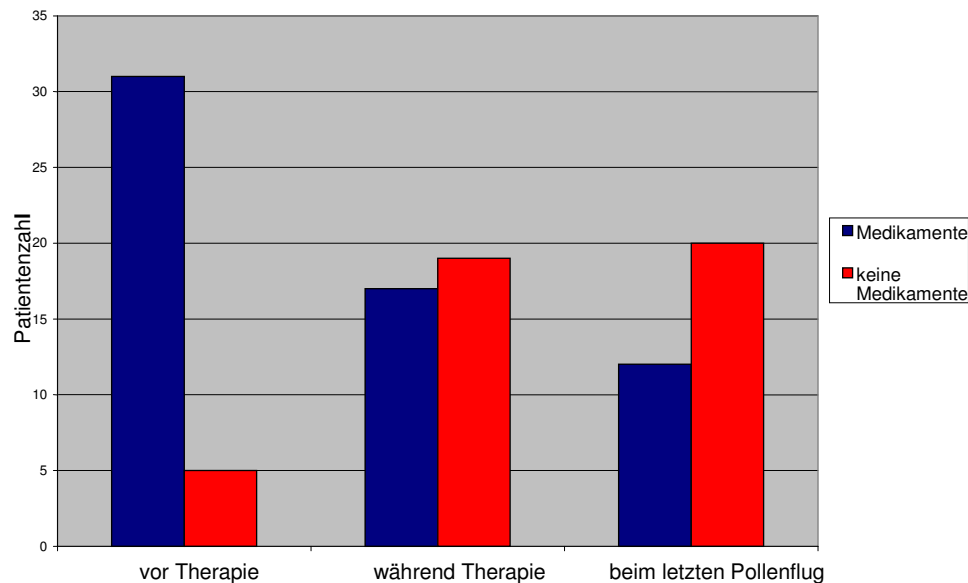


Abbildung 28: Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal- vorkommenden Allergien (n=36 bzw. 32)

Auch bei der Gruppe mit den ganzjährigen bzw. ganzjährigen mit saisonaler Verstärkung auftretenden Beschwerden zeigt sich ein deutlicher Aufwärtstrend. 65% beschrieben ihr Befinden vor Therapie mit der Note 5 bzw. 6, während Therapie zeigt sich bereits, dass sich 64% nun zwischen den Noten 2 und 3 einordnen, um jetzt ihr Befinden zu 72% zwischen den Noten 1-3 einzuschätzen (Abb.29). Ähnliches zeigt sich beim Medikamentenverbrauch, benötigten vor Therapie 82% Medikamente, waren es während Therapie noch 47% und jetzt noch 27% (Abb.30).

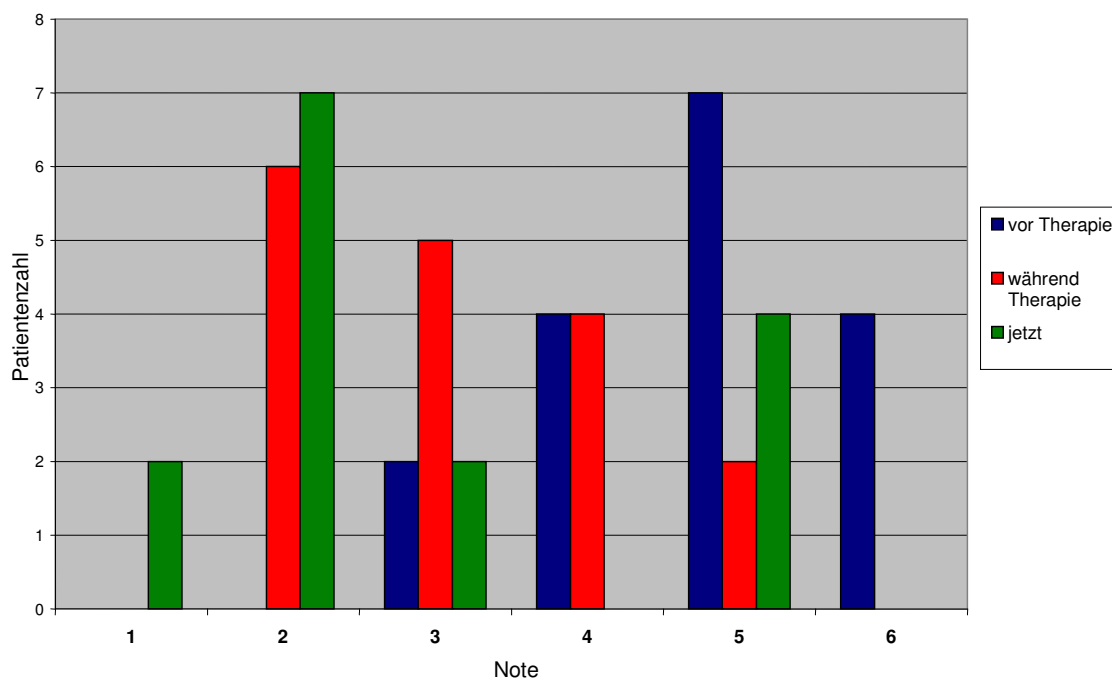


Abbildung 29: Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig, bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=17 bzw.15)

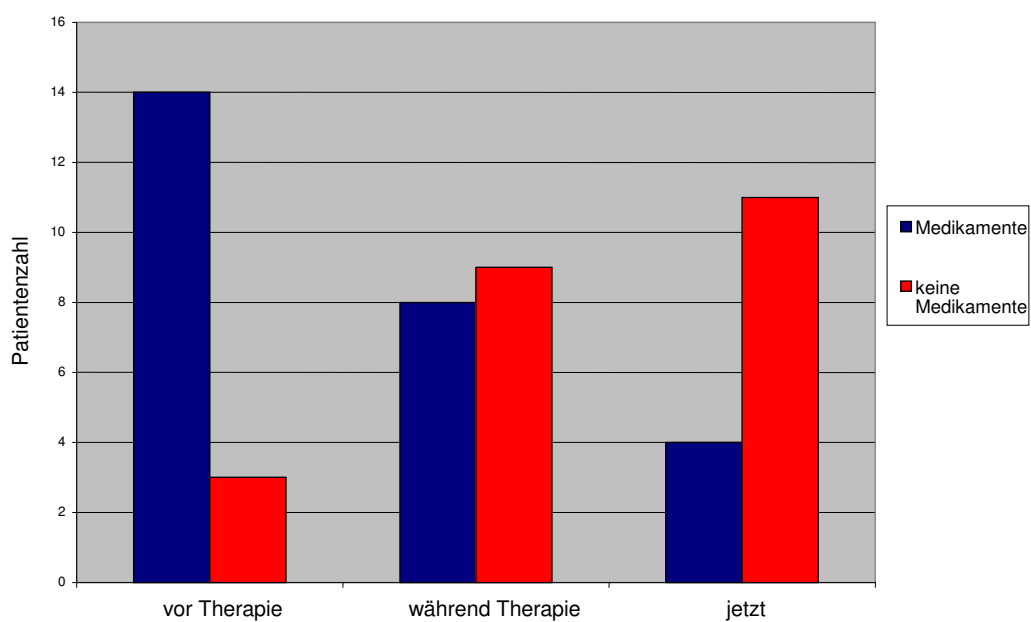


Abbildung 30: Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=17 bzw. 15)

4.8.3. Allergisches Asthma

19 Patienten gaben an, unter asthmatischen Beschwerden zu leiden, 14 davon saisonal und 5 ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung.

Bei dieser Symptomatik stellte sich kein solch deutlicher Erfolg durch die Therapie ein, in beiden Gruppen ist dennoch eine Verbesserung in den unteren Notenbereichen zu verzeichnen. Bei der Gruppe mit der saisonalen Symptomatik haben 49% ihr Befinden vor Therapie mit der Note 5 oder 6 beschrieben, während der Therapie waren es noch 14%, und beim letzten Pollenflug 7%. Es kann eine Verschiebung in das Mittelfeld, also zur Note 3 und 4, beobachtet werden (vor Therapie 7%, während Therapie 64%, beim letzten Pollenflug 35%). Auffallend ist jedoch auch der Umstand, dass sowohl 29% der Asthmatiker vor Therapie, als auch aktuell ihr Befinden als „sehr gut“ bezeichnen (Abb.31).

Die Veränderung des Medikamentenverbrauches in dieser Gruppe spricht für eine tendenzielle Verbesserung im Langzeiterfolg (Abb.32). Benötigten vor Therapie noch 50% Medikamente, stieg er während Therapie um 7% (auf 57%) an, um sich jedoch aktuell auf 29% zu reduzieren.

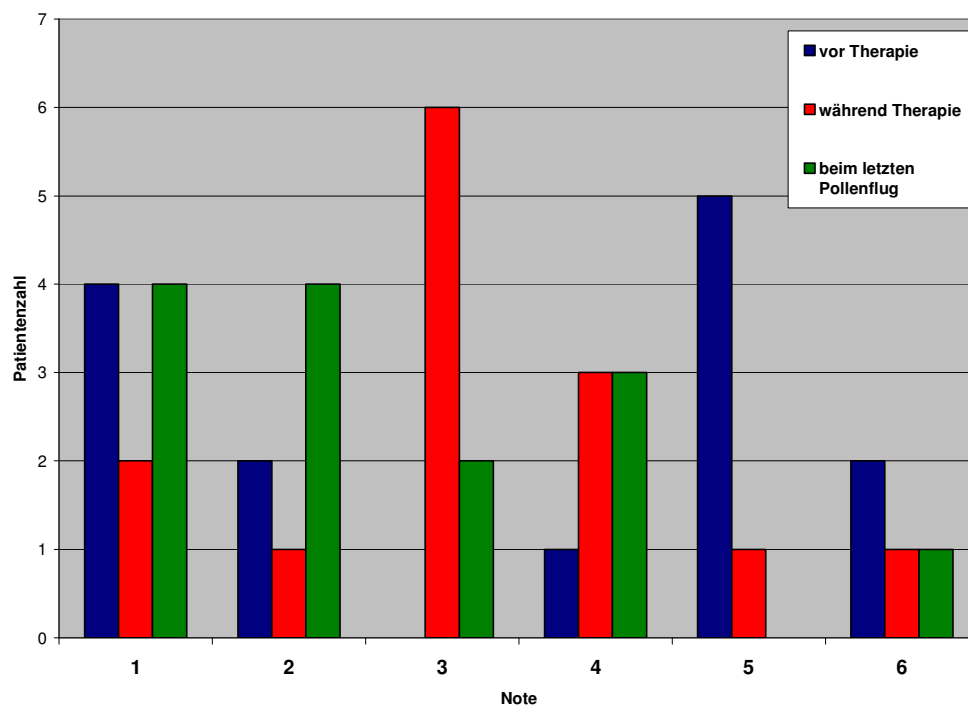


Abbildung 31 : Vergleich der Beschwerden durch Asthma vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal- vorkommenden Allergien (n=14)

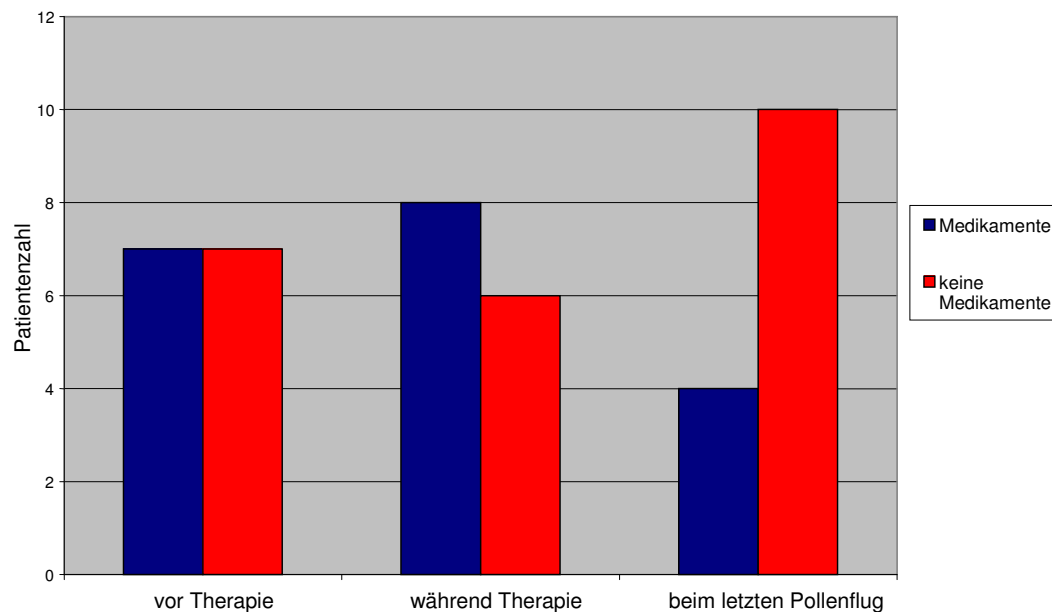


Abbildung 32: Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal- vorkommenden Allergien (n=14)

Bei der Gruppe mit den ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung auftretenden Beschwerden, kann bei einer Gruppenstärke von 5 Personen nicht von aussagekräftigen Werten bzw. Ergebnissen ausgegangen werden. Darum wird hier auf eine Auswertung verzichtet.

4.8.4. Atopische Dermatitis

Bei der Symptomatik der atopischen Dermatitis handelt es sich um das kleinste Patientenkollektiv. Insgesamt gaben 14 Allergiker an, unter der atopischen Dermatitis zu leiden, davon 4 saisonal, und 10 ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung. Da es durch diese kleine Patientengruppe, bei nochmaliger Unterteilung in die verschiedenen Beschwerdezeitpunkte, nicht zu aussagefähigen Ergebnissen kommt, wird hier auf eine Unterteilung verzichtet. Betrachtet wird das gesamte Kollektiv (Abb. 33).¹² Patienten haben ihre Therapie bereits beendet. 72% der Allergiker beschreiben vor der Therapie ihre Symptome mit der Note 4 und schlechter, während Therapie sind das nur noch 56% und jetzt nur noch 33%. Vor Therapie beschrieben nur 21% der Befragten ihr Befinden mit der Note 2 oder besser, während Therapie taten dies schon 42%, und aktuell sogar 67%. Kein Patient schätzt seine Beschwerden mehr mit der Note 6 ein, waren es vor Therapie noch 28%.

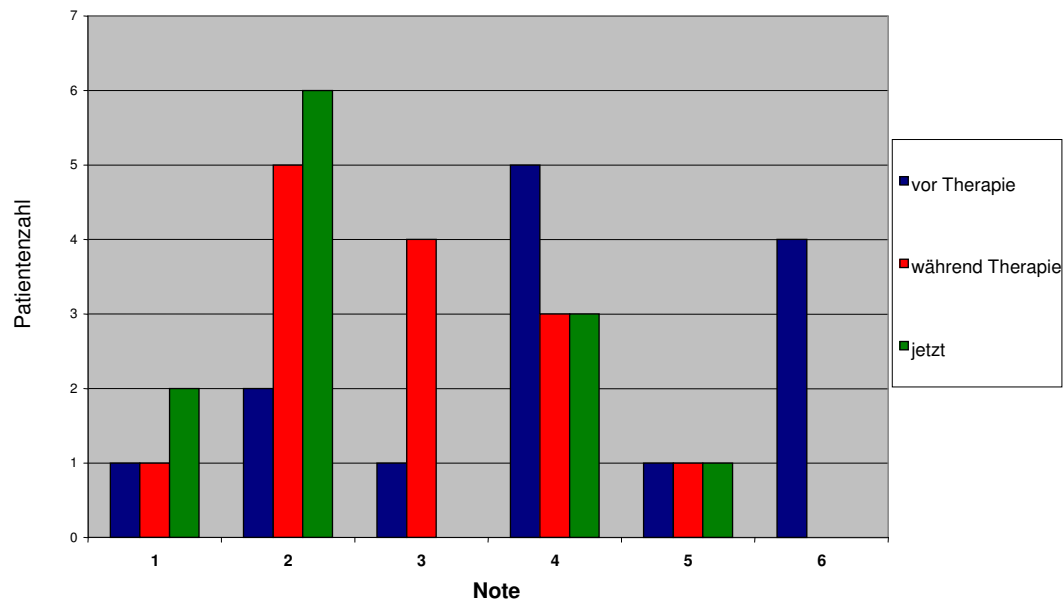


Abbildung 33: Vergleich der Beschwerden durch atopische Dermatitis vor Therapie, während Therapie und jetzt (n=14 bzw.12)

Auch der Medikamentenverbrauch spricht für eine deutliche Verbesserung. Waren noch vor Therapie 64% gezwungen, antiallergische Medikamente einzunehmen, waren es während Therapie nur noch 29% und jetzt nur noch 25% (Abb.34).

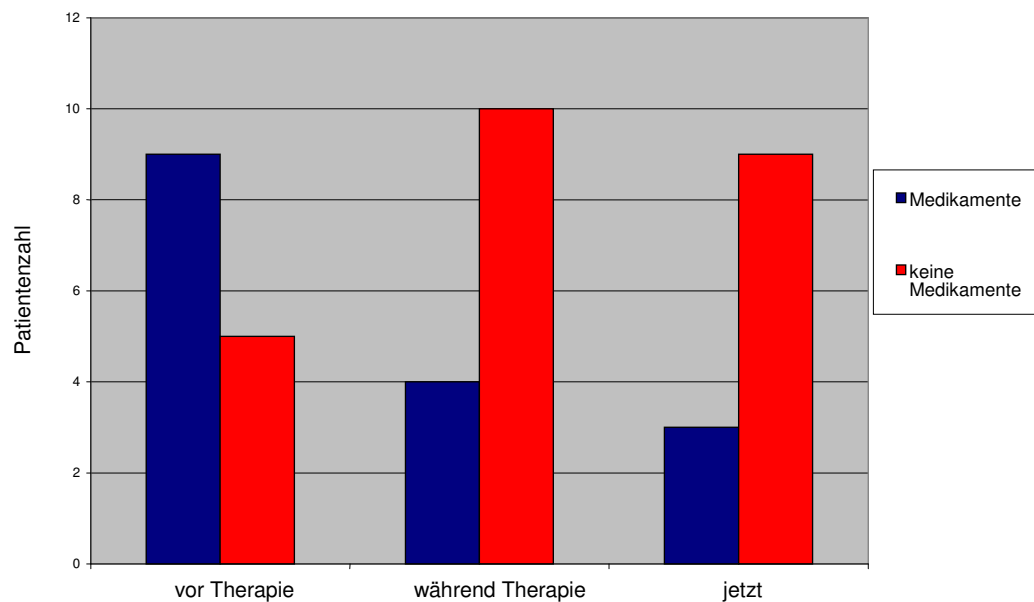


Abbildung 34: Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und jetzt bei atopischer Dermatitis (n=14 bzw. 12)

4.9. Allgemeinbefinden nach Therapie

Die 55 Patienten, welche die Therapie bereits beendet hatten, sollten nun noch einmal in Worten ihr Befinden zum Zeitpunkt der Befragung einschätzen, zur Auswahl standen „beschwerdefrei“, „sehr verbessert“, „verbessert“, „nicht verändert“, „verschlechtert“ und „ungewiss“ (Abb.35). Auch hier ist ein deutlicher Erfolg der Therapie zu erkennen: 79% der Befragten schätzen ihr Allgemeinbefinden nach Therapie als „verbessert“ und noch besser ein. 18% sind sogar „beschwerdefrei“. Von 3 Befragten wurde die Kategorie „verschlechtert“ gewählt, Gründe hierfür lassen sich jedoch im vorzeitigen Therapieabbruch vermuten.

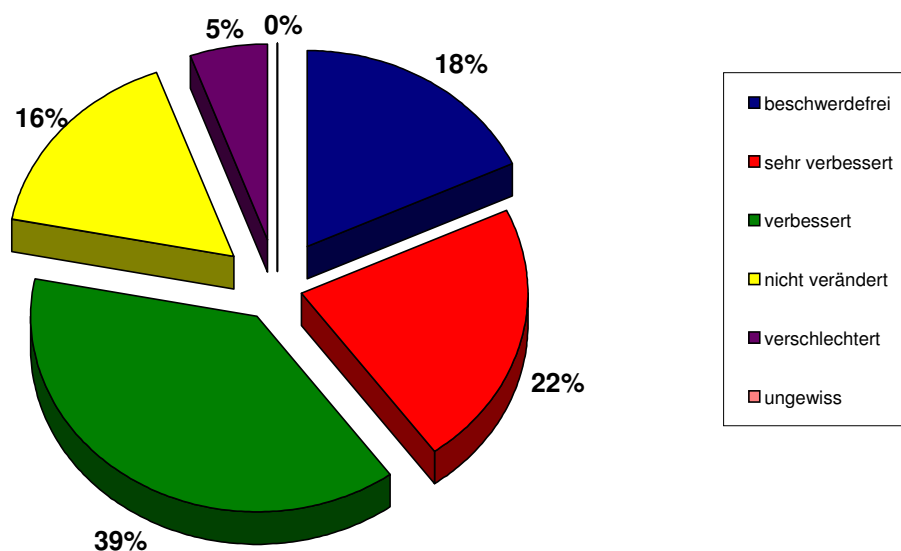


Abbildung 35: Allgemeinbefinden zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor der Therapie (n=55)

4.10. Medikamentenverbrauch

Auch hier sollen die 55 Patienten ihren Medikamentenverbrauch nach Therapie mit dem vor Therapie vergleichen. Die Antwortkategorien waren: „keine Medikamente“, „erheblich verringert“, „verringert“, „gleich geblieben“, „zugenommen“ und „ungewiss“ (Abb.36). 32% der Befragten gaben an, nun unabhängig von antiallergischen Medikamenten zu sein, bei 16% hat sich der Verbrauch „erheblich verringert“, bei 24% „verringert“. 3 Patienten waren sich in der Frage unsicher und gaben deshalb die

Kategorie „ungewiss“ an, ebenso beschreiben 3 Befragte, dass ihr Medikamentenverbrauch „zugenommen“ hat.

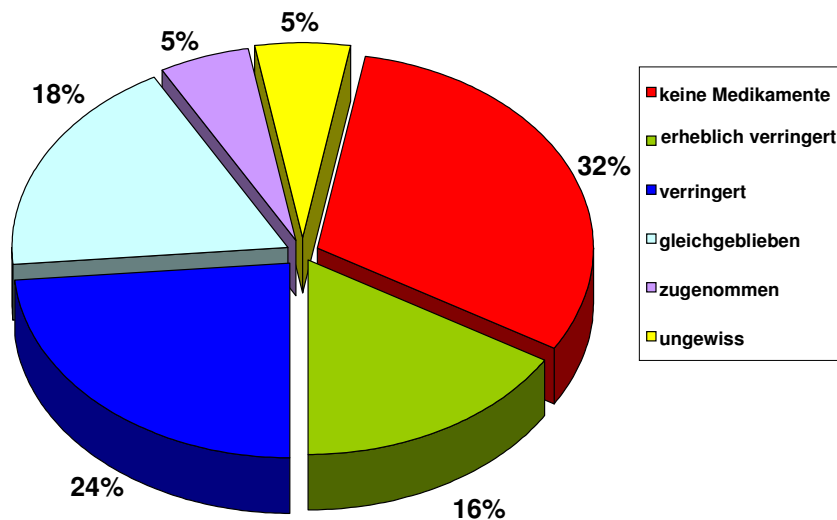


Abbildung 36: Aktueller Medikamentenverbrauch im Vergleich mit vor Therapie (n=55)

4.11. Verträglichkeit von ORALVAC plus

Um die Verträglichkeit der SLIT, in Bezug auf das Präparat ORALVAC (plus), bewerten zu können, befragte ich die Patienten, wie sie die Verträglichkeit empfanden. 44% beschreiben diese als „sehr gut“, 49% als „gut“, nur 3 Patienten hatten mäßige Beschwerden wie Jucken und Brennen der Mundschleimhaut bzw. der Zunge nach Einnahme der Tropfen. 1 Patient empfand die Verträglichkeit als „schlecht“ (Abb.37).

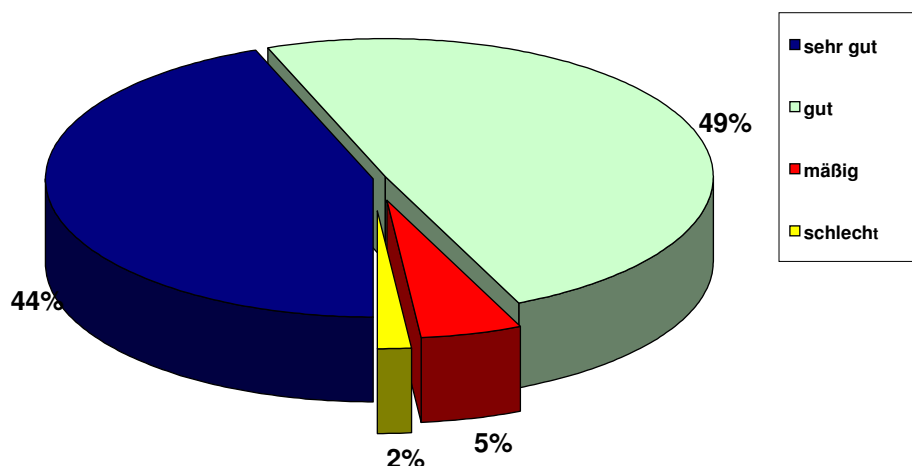


Abbildung 37: Verträglichkeit von ORALVAC (plus) (n=61)

4.12. Weiterempfehlung der SLIT mit ORALVAC (plus)

Die Patienten, welche die Therapie nun beendet hatten, wurden befragt, ob sie persönlich die sublinguale Immuntherapie mit ORALVAC (plus) weiterempfehlen würden. Aufgrund individueller Therapieerfolge und -erlebnissen würden 73% die Therapie weiterempfehlen, 8% würden von ihr abraten und 10% sind sich ihrer Antwort unsicher (Abb.38). Dennoch erkennt man auch hier die positive Gesamteinschätzung der SLIT mit diesem Präparat.

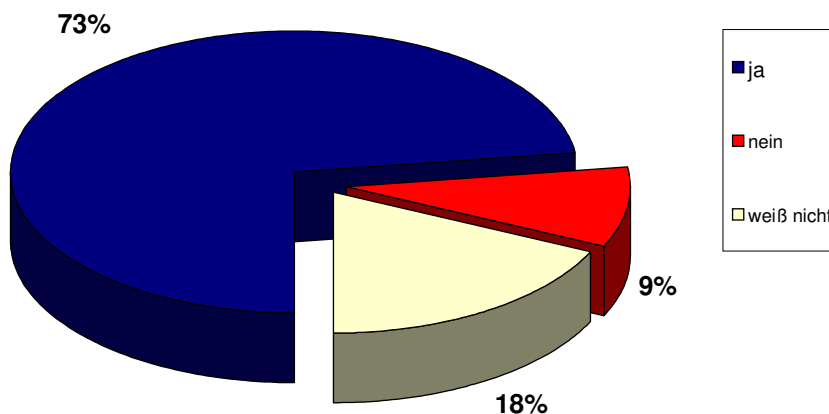


Abbildung 38: Weiterempfehlung der SLIT mit ORALVAC (plus) (n=55)

4.13. Beendigung der Therapie

Weiter befragte ich die Patienten, wie sie ihre Therapie beendet haben (Abb.39). Von den 55 Befragten wurden 66% der Therapien erfolgreich und in Absprache mit dem behandelnden Arzt beendet. 22% brachen die Behandlung in Eigenverantwortung und ohne Absprache mit dem Arzt ab. Gründe hierfür waren: ständiges Vergessen der Einnahme (n=3) oder Versäumnis der Nachbestellung (n=1), subjektives Verbessern der Symptome und damit keine Indikation zur Weiterbehandlung (n=2), individuelles Empfinden über mangelndes Wirken des Präparates (n= 5) bis hin zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes (n=1).

4% beendeten die Therapie aufgrund Präparatbezogener Nebenwirkungen, wie Jucken, Kribbeln bzw. Brennen der Mundschleimhaut oder Müdigkeit. Die restlichen 8% der Befragten beendeten die Therapie aufgrund von Schwangerschaft (n=1), Orts- bzw. Arztwechsel (n=2) oder aus sonstigen Gründen (n=1).

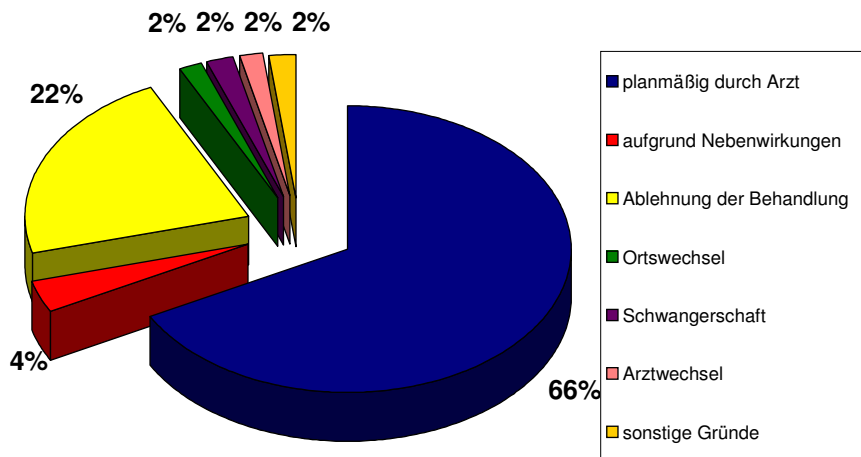


Abbildung 39: Beendigung der Therapie (n=55)

4.14. Erneuter Behandlungsbedarf

Nach Abschluss der sublingualen Immuntherapie befragte ich die Patienten bezüglich ihrer Einschätzung zum erneuten Behandlungsbedarf. Bei 21% besteht ein erneuter Behandlungsbedarf, meist um die Restsymptome möglichst vollständig zu beseitigen. Die restlichen 69% sind mit der Therapie zufrieden und befanden sich auch zum Befragungszeitraum außerhalb von Nachbehandlungen ([Abb.40](#)).

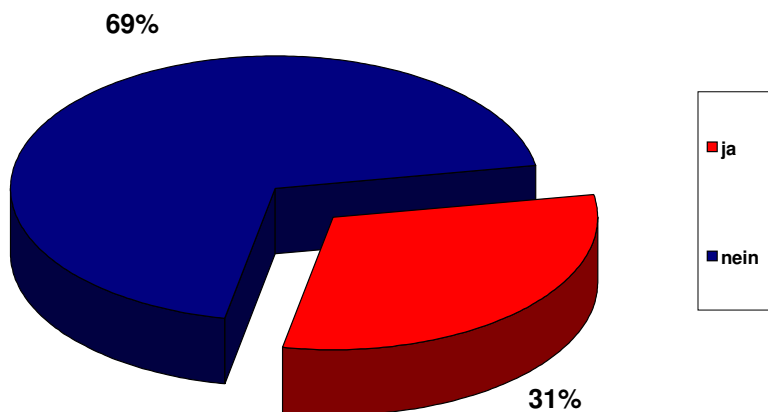


Abbildung 40: Erneuter Behandlungsbedarf nach Therapieende (n=55)

4.15. Neu aufgetretene Allergien

Auch beschäftigte uns die Frage, ob während der Therapie bzw. seit der Beendigung der SLIT zusätzliche, vorher nicht bestehende Allergien bei den Patienten aufgetreten sind.

[Abbildung 41](#) verdeutlicht, dass bei 84% der Befragten keinerlei neue Allergie aufgetreten

ist. Bei den 13% der Patienten, welche eine neue Allergie angaben, handelte es sich um Allergien gegen Lebensmittel (v.a. Stein- bzw. Kernobst; n=5), Frühblüher (n=1) oder Tierhaare (n=1).

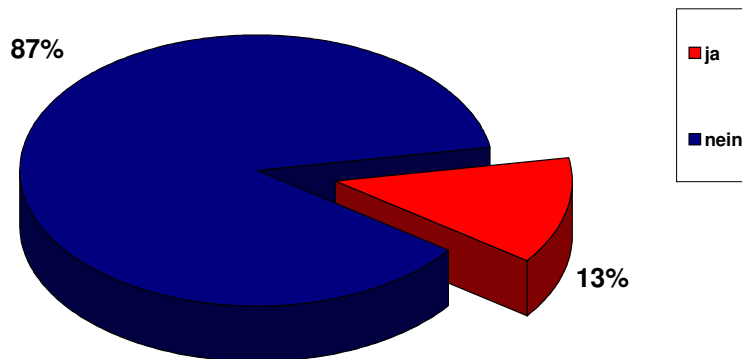


Abbildung 41: Auftreten von neuen Allergien während der Behandlung bzw. nach Therapieende (n=55)

4.16. Information über Allergie

Abschließend befragte ich die Betroffenen, bzw. deren Eltern ob und wo sie sich über die Diagnose „Allergie“ informiert haben. Mehrfachnennungen waren möglich, da die Informationsbreite sehr groß ist (Abb.42). Der Hauptteil von 46% wurde durch den behandelnden Arzt ausreichend aufgeklärt und fühlte sich gut beraten und betreut. Weitere 36% fanden in Patientenbroschüren oder Fachzeitschriften Rat und Hilfe über die Erkrankung. Des Weiteren erkundeten sich die restlichen 18% über andere Medien wie TV, Internet oder fanden Aufklärung im Familien- oder Freundeskreis.

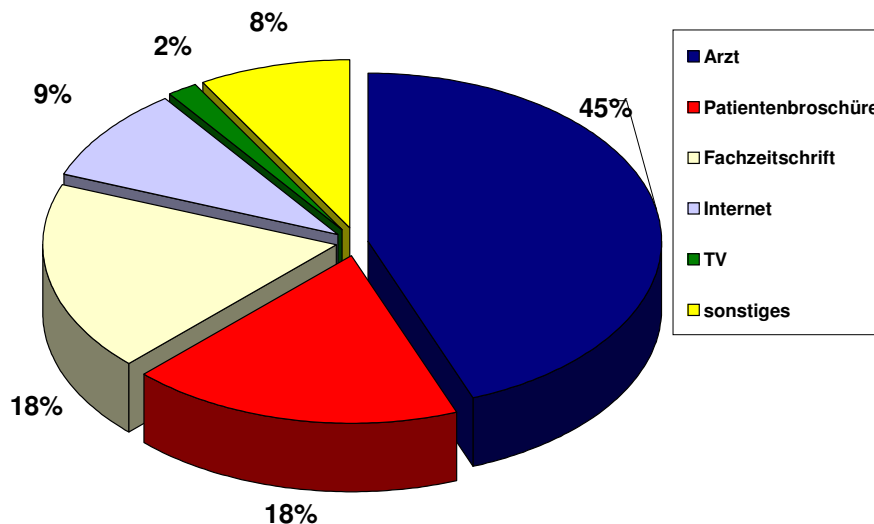


Abbildung 42: Informationsquellen über die Diagnose „Allergie“, Mehrfachnennungen waren möglich

4.17. Langzeitwirkung der Sublingualen Immuntherapie

Um die Langzeitwirkung beurteilen zu können, wurden die Patienten noch einmal in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 besteht aus den Patienten, bei welchen maximal 3 Jahre seit Therapieende vergangen sind. In der Gruppe 2 befinden sich die Allergiker, bei denen die Therapie länger als 3 Jahren abgeschlossen ist.

Von den 55 Patienten, die die Therapie beendet haben befinden sich 35 in der Gruppe 1, seit Beendigung der sublingualen Immuntherapie sind also 1 bis 3 Jahre vergangen. In **Abbildung 43** ist zu erkennen, dass der Hauptteil von 57% dieses Patientenkollektives ihr Allgemeinbefinden während Therapie mit der Note 3 oder 4 bewertet. Zum Befragungszeitpunkt kam es zu einer Verschiebung des Hauptfeldes, nun empfanden 83% der Befragten ihr Befinden mit der Note 3 und besser. Die Note 1, „sehr gut“, wurde vor Therapie von 3% angegeben, zum Befragungszeitpunkt waren dies 23%. Auch ordneten sich nur 3% mit der Note 5 zum aktuellen Zeitpunkt ein, waren es während Therapie noch 12% mit der Note 5 und schlechter. Es kommt also zu einer deutlichen Verbesserung des Allgemeinbefindens in dieser Patientengruppe.

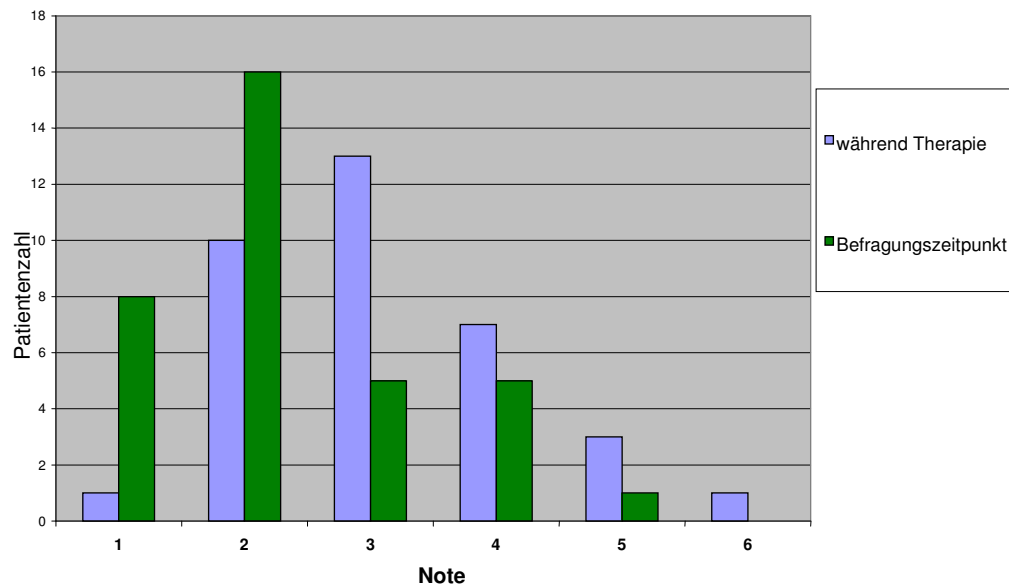


Abbildung.43: Vergleich des Allgemeinbefindens während Therapie und zum Befragungszeitpunkt im Zeitraum von 1 bis 3 Jahren nach Therapieabschluss (n=35)

Bei insgesamt 20 Patienten sind seit Therapieabschluss mehr als 3 Jahre vergangen. Auch hier ist eine Verbesserung des Allgemeinbefindens erkennbar (Abb.44). 60% bewerten ihr Befinden zum Befragungstermin mit der Note 1 und 2, waren es während der Therapie noch 20%. Jedoch schätzen auch 4 Patienten ihr Befinden zum Zeitpunkt der Befragung mit der Note 5 oder 6 ein, waren es während der Therapie nur 2.

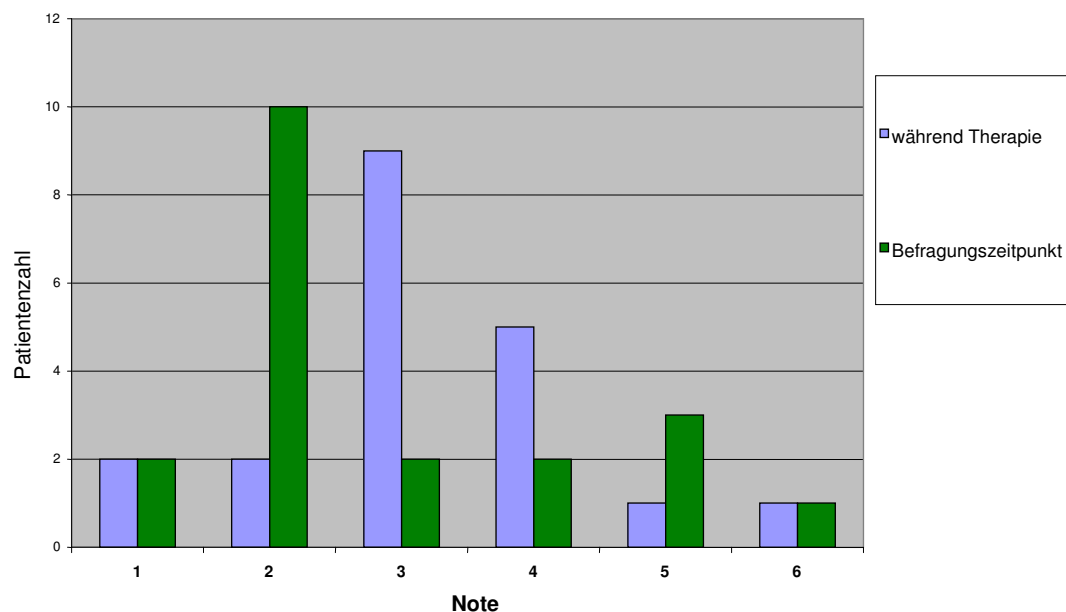


Abbildung 44: Vergleich des Allgemeinbefindens während Therapie und zum Befragungszeitpunkt im Zeitraum von mehr als 3 Jahren nach Therapieabschluss (n=20)

5. Diskussion

Allergische Erkrankungen haben in den letzten 50 Jahren weltweit zugenommen (Wüthrich, 1996) und stellen ein großes gesundheitliches und ökonomisches Problem dar. Allein in Europa sind 20% der Bevölkerung von einer allergischen Rhinokonjunktivitis betroffen, wobei der Großteil an einer Gräserpollenallergie leidet (Bauchau, Durham, 2004; Dahl et al, 2006).

Als therapeutische Maßnahmen werden die Allergenkarenz, die symptomatisch wirksame Medikamente und die spezifische Immuntherapie angesehen. Eine vollständige Allergenkarenz ist selten möglich, auch wenn es möglich ist einige Allergene zu meiden. Vor jeder SIT sollten die Möglichkeiten der Allergenkarenz als wichtigste Therapiemaßnahme ausgeschöpft worden sein.

Der Großteil der Allergiker wird mit Antihistaminika, Kortikosteroiden, inhalativen Beta-2- Agonisten und Leukotrienenhemmern therapiert. Diese Medikamente unterbrechen zwar die allergische Reaktionskette, nicht aber jedoch die allergische Reaktionsbereitschaft des Immunsystems.

Die SIT zielt auf die zugrunde liegende Ursache der Allergie, beugt so dem Auftreten von Symptomen nachhaltig vor, und führt Idealerweise zu einer lang anhaltenden Toleranz gegenüber dem auslösenden Allergen, auch nach Therapiebeendigung.

Vor allem jüngere Patienten profitieren in der Regel mehr von einer SIT als ältere Patienten (Renz, 1998).

In den letzten Jahren wurde zunehmend der Erfolg der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen (SIT, Hyposensibilisierung, Allergieimpfung, Allergenimmuntherapie) in kontrollierten Studien dokumentiert (Abramson, Puy, Weiner, Abramson, Puy, Weiner, 1999), nachdem zuvor ihr Wert lange Zeit umstritten war. Es kommt zu einem besseren Verständnis bezüglich der immunologischen Wirkmechanismen (Akdis, Blaser, 2000).

Neben der, teilweise sehr schwierig realisierbaren, Allergenkarenz gilt die SIT derzeit als einzige Behandlungsform, die den natürlichen Verlauf allergischer Erkrankungen beeinflussen kann. Außerdem kann bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis die Entwicklung eines Asthma bronchiale durch die SIT möglicherweise verhindert werden (Bousquet, Lockey, Malling, 1998).

Insbesondere das WHO- Positions- Papier zur Allergen Immunotherapie von 1998, in dem über 400 Studien nach wissenschaftlichen Maßstäben ausgewählt und ausgewertet wurden, hat dazu beigetragen, dass diese Art der Therapie wieder höchst aktuell wurde.

Es gibt Hinweise, dass die spezifische Immuntherapie auch präventiven Charakter aufweist (Des Roches, Paradis, Ménardo et al, 1997; Jacobsen, Dresborg, Moeller et al, 1996; Möller, Dresborg, Ferdousi et al, 2002). Eine frühe Behandlung ist in der Lage, die Progression einer allergischen Rhinokonjunktivitis zum Asthma positiv zu beeinflussen und darüber hinaus auch aus ökonomischen Gesichtspunkten einer lediglich symptomatischen Therapie vorzuziehen.

Folgende Erkrankungen werden als geeignet für eine spezifische Immuntherapie in den Leitlinien notiert: Insektengiftallergie, das allergische Asthma sowie die allergische Rhinokonjunktivitis unter bestimmten Voraussetzungen die Tierepithelienallergie.

Die subkutane SIT (SCIT) galt lange als die einzige kausale Therapieform IgE-vermittelter allergischer Erkrankungen und ist die ursprüngliche Form der SIT, welche auf NOON im Jahre 1911 zurückgeht.

Unter harten Beurteilungskriterien wurden im WHO- Positionspapier 17 Studien mit subkutaner Hyposensibilisierung bei Gräserpollen- und Hausstaubmilbenallergie (hauptsächlich allergische Rhinokonjunktivitis) ausgewertet. In 14 der 17 Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung in Bezug auf Symptome und Medikamentenbedarf (Bousquet, Lockey, Malling, 1998).

Auch bei intermittierendem und geringgradig persistierenden IgE-vermittelten allergischen Asthma ist die SCIT gut untersucht und als Therapieoption neben Allergenkenz und Pharmakotherapie empfehlenswert. Präventive Aspekte, insbesondere vermindertes Asthmarisiko und weniger Neusensibilisierungen, sind bei der Entscheidung zur SCIT unbedingt zu berücksichtigen (Allergo J 2006).

Indiziert ist die SCIT bei nachgewiesener IgE-vermittelter Sensibilisierung mit korrespondierenden klinischen Symptomen durch Allergene, bei denen eine Kenz nicht möglich ist und oder ein geeignetes Extrakte nicht verfügbar ist. Klinisch stumme Sensibilisierungen ohne Symptome sind keine Grundlage für eine SIT. Nur ein Facharzt mit allergologischer Weiterbildung oder allergologischen Fachkenntnissen, der mit dieser Therapieform Erfahrung hat und auch bei einem allergologischen Zwischenfall zur Notfallbehandlung befähigt ist, sollte die Injektionen zur SCIT durchführen.

Vor allem Kinder profitierenden von den immunmodulatorischen Effekten.

Bei der subkutanen Applikation der Allergene kann es zu allergischen Symptomen bis hin zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock kommen. Sehr häufig wird eine Schwellung der Injektionsstelle beschrieben. Bei einer Risikobewertung von Test- und Therapieallergenen wurden die Zwischenfälle, die im Zeitraum von 1991 bis 2000 dem

Paul- Ehrlich Institut gemeldet wurden, ausgewertet. So wurden 555 schwerwiegende UAW (unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen) nach Injektion beobachtet (Lüderitz-Püchel et al, 2001).

Angesichts des erhöhten Risikos von UAWs, dem oft als störend empfundenen organisatorischen Aufwand (regelmäßige Arztvisiten, ärztliche Kontrolle mind. 30min nach Injektion) und wegen der nur mäßige Akzeptanz der Durchführung (vor allem bei Kindern) wurde immer wieder nach Alternativen gesucht.

Im Gegensatz zur subkutanen Hyposensibilisierung zählt man die orale, sublinguale, nasale und bronchiale Applikation zu den lokalen Immuntherapien.

Bisher liegen kaum Vergleichsstudien zwischen der konventionellen subkutanen und den nicht- subkutanen SIT vor.

Im bereits erwähnten WHO- Positionspapier von 1998 werden die orale und bronchiale SIT wegen ihrer Wirkungslosigkeit und dem Risiko von Nebenwirkungen derzeit nicht empfohlen (Bousquet, Lockey, Malling, 1998).

In einer Double- Dummy- Studie, mit allerdings nur 10 Patienten, zeigte sich bei Gräserpollenallergikern die SLIT ebenso effektiv wie die SCIT (Quirino, Iemoli, Siciliani, Parmiani, Milazzo, 1996).

Auch bei dem Allergen *Alternaria tenuis* waren sowohl die subkutane als auch die sublinguale Immuntherapie bei 23 Patienten erfolgreich (Bernardis, Agnoletto, Puccinelli, Parmiani, Pozzan, 1996).

2001 wurde das Positionspapier der ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), einer internationalen Arbeitsgruppe der Weltgesundheitsorganisation, veröffentlicht, das die existierenden Therapieverfahren für die allergische Rhinitis und das allergische Asthma einschließlich subkutaner und sublingualer spezifischer Immuntherapie nach den strengen Kriterien evidenzbasierter Medizin bewertet hat (Abramson , 1999).

Hiernach ist die Wirksamkeit der sublingualen und der subkutanen Immuntherapie für die saisonale allergische Rhinokonjunktivitis bei Erwachsenen und Kindern mit Grad 1B dokumentiert.

In Studien von WILSON, DI RIENZO, PURELLO und AMBROSIO wurde die kurzfristige Wirksamkeit der SLIT belegt (Wilson et al, 2003, Di Rienzo et al, 2003, Purello und Ambrosio et al, 1999).

Der sublingualen Immuntherapie wird ein Eingriff in die ursächlich immunologischen Mechanismen der Allergie zugesprochen.

Es sind allerdings derzeit erst wenige Studien zu den Langzeiteffekten bzw. zum Nachweis eines grundsätzlich präventiven Effekts verfügbar (Pajno et al, 2001; Purello-D'Ambrosio et al, 2001; Möller et al, 2002; Eng et al, 2002, Bohle et al, 2007, Langbein, 2007, Steiner, 2005, Hegenbarth, 2007).

5.1. Der allergische Marsch

Der Allergische Marsch, in der englischsprachigen Literatur als „allergic march“ oder „atopic march“ bezeichnet, ist die klinische Reflexion des natürlichen Verlaufs einer allergischen Erkrankung von atopischer Dermatitis über Asthma bis hin zur allergischen Rhinokonjunktivitis (Magorna et al, 2004).

Allergische Erkrankungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich in verschiedenen Altersabschnitten des Kindes unter verschiedenen Erscheinungsformen zeigen: im Säuglingsalter als atopische Dermatitis, im Kleinkindes- und Schulalter als allergisches Asthma, und schließlich als allergische Rhinokonjunktivitis. Dieser zeitliche Ablauf wird auch als Allergie- Karriere bezeichnet.

Die Multizentrische Allergie Studie (MAS 90-Studie) ist eine vom BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) geförderte Geburtskohortenstudie, in die 1314 Neugeborene des Jahres 1990 aus Berlin, Düsseldorf, Mainz, Freiburg und München aufgenommen wurden. Aus dieser Studie erhoffen sich die Wissenschaftler Erkenntnisse zur Beschreibung des natürlichen Verlaufs allergischer Symptome und Erkrankungen, als auch die Bestimmung von Risikofaktoren und Prädiktoren für Asthma und allergische Erkrankungen.

Bei Elternteilen, die beide an allergischen Erkrankungen leiden, wird rund ein Drittel der Kinder im Alter von 2 Jahren selbst an allergischen Symptomen leiden. Jedoch kommen nur rund 5% aller Kinder aus solch bezüglich Atopie stark belasteten Familien. Der Großteil stammt aus Atopie unbelasteten Familien. So kann die Familienanamnese nicht als alleiniger Risikofaktor bewertet werden (Bergmann et al, 1997).

Studien konnten beweisen, dass der Nachweis von IgE- Antikörpern gegen Hühnereiweiss im Alter von 12 Monaten ein Prädiktor ist für die allergische Sensibilisierung gegen Aeroallergene im Alter von 3 Jahren (Nickel et al, 1997). Für die Sensibilisierung gegen Milben wurde Ähnliches gezeigt (Sasai et al, 1996).

Auch konnte bewiesen werden, dass Kinder, die als Säuglinge an atopischer Dermatitis litten, ein deutlich erhöhtes Risiko haben im Alter von 5 Jahren an Asthma zu erkranken (Bergmann et al, 1998).

Ebenso spielt die langdauernde Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel eine Rolle bei der späteren Erkrankung der Atemwege: So verschwindet eine in den ersten Lebensjahren aufgetretene Sensibilisierung gegen Lebensmittelallergene relativ schnell wieder. Kinder bei denen jedoch die Sensibilisierung lange anhält, sind besonders gefährdet, später unter allergischen Symptomen der Atemwege zu leiden (Kulig et al, 1998).

Außerdem zeigte die MAS- Studie, dass Kinder häufiger eine allergische Sensibilisierung entwickeln, wenn ihre Mütter während der Schwangerschaft und Stillperiode geraucht haben. Somit kann der Verzicht auf das Rauchen das Allergierisiko von Kindern senken (Grübner et al, 2002).

Rund 33% der Patienten, die unter allergischer Rhinitis leiden, werden später zu Asthmatikern, denn häufig weitet sich die allergische Reaktionsbereitschaft von der Nasen- auf die Bronchialschleimhaut aus. Deshalb betonen die WHO und die ARIA-Initiative (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma), dass es sich bei der allergischen Rhinitis um eine „major chronic respiratory disease“ handelt, welche konsequent behandelt werden muss.

In vielen Fällen kann das Immunsystem mit einer spezifischen Immuntherapie wieder toleranter gemacht werden und so der allergische Marsch bis hin zum Asthma vermieden werden (Alk-Scherax, 2003).

In der PAT- Studie (Preventive Allergy Treatment), welche in Dänemark, Finnland, Schweden, Österreich und Deutschland erarbeitet wurde, sind Kinder mit allergischer Rhinitis (aufgrund von Gräser- und /oder Birkenpollen) entweder rein symptomatisch oder mit einer dreijährigen SCIT behandelt wurden. Asthma galt in beiden Gruppen zu Beginn der Studie als Ausschlusskriterium. Diese multizentrische Studie zeigte, dass die kausal wirkende SIT bei etwa 50% der behandelten Allergiker die Entwicklung eines Asthma bronchiale verhinderte. Auch konnte ein präventiver Effekt nachgewiesen werden: In der Nachbeobachtung der Studie blieb die Odds- Ratio einer Asthmaerkrankung auch nach 3,5 und 10 Jahren gleich. Die Symptomscores waren nach zehn Jahren unter den behandelten Kindern signifikant niedriger ($p < 0,05$) als in der Kontrollgruppe (Jacobsen et al, 2007; Möller et al, 2002; Niggemann et al, 2006).

Asthma ist die häufigste chronische Erkrankung unter Kindern. Es wird davon ausgegangen, dass 150 Mio. Menschen weltweit an Asthma leiden. Die Mortalitätsrate liegt über 180.000 pro Jahr. In Westeuropa haben sich die Asthmaanfälle in den letzten 10 Jahren verdoppelt (EFA Central Office, 2001).

Geht man von der Patientengruppe aus, welche von uns in der vorliegenden Studie untersucht wurden ist, ist also nach Einschätzung der internationalen Literatur zum Verlauf unbehandelter Allergien davon auszugehen, dass es zu weitaus schlechteren Verläufen der Allergie gekommen wäre, wenn die Patienten unbehandelt geblieben wären. Außerdem unterstreicht sie die Wichtigkeit und Bedeutung der SIT im Rahmen zunehmender allergischer Beschwerden.

5.2. Immunologische Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie

Im Gegensatz zur symptomatischen Therapie greift die SIT im medizinischen Sinn kausal in die übersteigerte Immunantwort auf harmlose Umweltallergene ein: Statt der allergischen Überempfindlichkeit entsteht Toleranz gegenüber den Proteinen, die zur SIT eingesetzt werden (Klein- Tebbe, 2003).

Der immunmodulierende Effekt der subkutanen Immuntherapie ist relativ gut dokumentiert (Jutel et al, 1995; Hamid et al, 1997; Wilson et al, 2001).

Antigenspezifische T-Lymphozyten gelten als Zielzellen der subkutanen Applikationsform der SIT (Kleine-Tebbe et al, 2003).

Entsprechend ihrer Zytokinproduktion werden die so genannten CD4+ -T- Helferzellen in zwei Gruppen eingeteilt: Th1- Zellen produzieren u.a. Interferon γ ($\text{IFN}\gamma$), Tumornekrose- Faktor β ($\text{TNF}\beta$) und Interleukin (IL)-2, Th2- Zellen produzieren u.a. IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13 (Jutel et al, 1995; Wilson et al, 2001).

Immunantworten, welche hauptsächlich durch eine Stimulation der Th2- Zellen getragen werden, induzieren mithilfe der genannten IL-4 und IL-13 die IgE- Synthese und durch ihre IL-5 Produktion die von eosinophilen Granulozyten geprägte allergische Reaktion ([Abb.45](#)). Bei Allergikern besteht ein Ungleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen. Während die Th1-Zellen geschwächt sind, überwiegen die Th2-Zellen und damit die von diesen produzierten Zytokine.

Die SIT hemmt die Funktion der Th2-Zellen durch vermehrte Ausschüttung der immuninhibitorischen Zytokine TGF β (Wachstumsfaktor: Transforming Growth Factor Beta) und IL-10 aus regulatorischen T-Typ-1- (Tr1-)Zellen (Bellinghausen et al, 1997).

5. Diskussion

Daneben wird eine gegenregulatorische Th1-Immunantwort induziert: IL-12 aus antigenpräsentierenden Zellen (APZ) stimuliert die Interferon- γ -Produktion der Th1-Zellen und hemmt dadurch die (lokale) IgE-Bildung und die Differenzierung von Th2-Zellen (Akdis, Blaser, 2000). Zusätzlich wird die Beteiligung von eosinophilen und basophilen Granulozyten an der allergischen Entzündung gebremst (Pierkes et al, 1999; Wilson et al, 2001).

So kommt es unter der SIT zu einer Verschiebung des Verhältnisses von Th1 und Th2-Zellen zu Gunsten der Th1- Antwort. Dieses Phänomen wird als „Th2 / Th1- Switch“ bezeichnet und führt zu einer langfristigen Reduktion der allergenspezifischen IgE-Produktion.

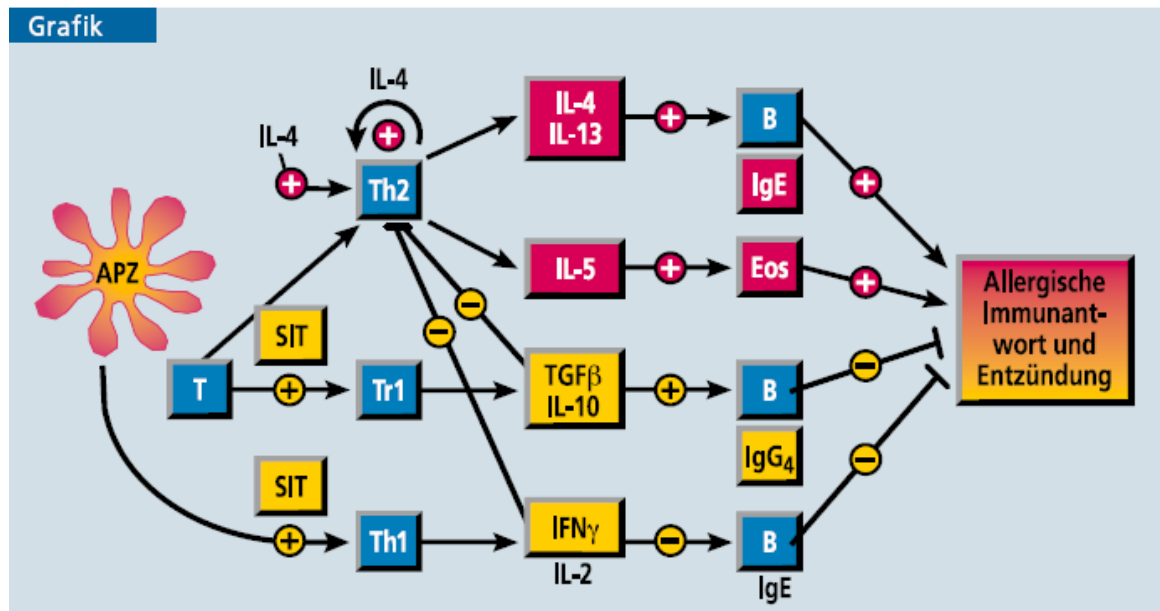


Abbildung 45: Immunologische Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen

APZ: antigenpräsentierende Zelle; **B:** B-Lymphozyt; **Eos:** Eosinophiler Granulozyt; **IFN:** Interferon; **IgE:** Immunglobulin E; **IgG4:** Immunglobulin der Subklasse G4; **IL:** Interleukin; **SIT:** Spezifische Immuntherapie mit Soforttyp-Allergenen; **TGF:** transformierender Wachstumsfaktor; **T:** T-Lymphozyt; **Th1/Th2:** T-Helfer-Typ-1/-Typ-2-Lymphozyt; **Tr1:** regulatorischer T-Typ-1-Lymphozyt;

+: induziert; **-**: inhibiert; **rote Kodierung**: verstärkt allergische Immunantwort (Soforttypallergie); **gelbe Kodierung**: reduziert allergische Immunantwort und Entzündung (DÄ 6 vom 7.02.2003)

Einige Arbeiten konnten bereits immunologische Veränderungen der SLIT aufzeigen (Bär, 2001; Schneider, 2004; Debevc, 2006). Die verminderte Expression von CD154 sowie die erhöhte Expression von IL-10 könnten eine wichtige Rolle für die Verbesserung der klinischen Symptomatik spielen (Keil, 2006).

5.3. Sublinguale Immuntherapie

Die aktuell am meisten diskutierte Form der lokalen Immuntherapie ist die sublinguale Verabreichung von Allergenen. Die sublinguale Immuntherapie ist bereits seit 100 Jahren bekannt, findet jedoch erst in den letzten Jahren Beachtung in der alltäglichen Praxis. Die ständig wachsende Zahl an kontrollierten Studien, welche die Wirksamkeit belegen, unterstreicht die Bedeutung dieser Methode. Die Zurückhaltung einiger Allergologen ist dadurch zu erklären, dass es noch Fragen bezüglich immunologischer Mechanismen, der Art der Anwendung oder der Langzeitwirkung gibt (Markert, 2003).

Bei den heutigen Präparaten werden die Allergene als Tropfen oder lösliche Tabletten ungefähr 2 Minuten unter der Zunge behalten und anschließend entweder ausgespuckt (sublingual-spit) oder geschluckt (sublingual-swallow). Im Allgemeinen wird die sublingual-swallow-Form empfohlen, weil damit zusätzlich zur lokalen Wirkung in der sublingualen Mukosa auch eine Resorption im Gastrointestinaltrakt mit anschließender systemischer Wirkung erzielt wird (Jutel et al, 1995). Um den Abbau des Allergen-Extraktes durch den Speichel und die Enzyme des Verdauungstraktes zu kompensieren, werden in neueren Arbeiten zum Teil sehr hohe Allergen-Konzentrationen verabreicht (Bousquet et al, 1999; Clavel et al, 1998; La Rosa et al, 1999).

Kontrollierte, vorwiegend südeuropäische Studien mit Erwachsenen liefern zunehmend Hinweise, dass die sublinguale Immuntherapie bei Pollen- (La Rosa et al, 1999; Pradalier et al, 1999) beziehungsweise bei Hausstaubmilbenallergie (Pradalier et al, 1999) eine wirksame Behandlungsoption darstellt. Andere Studien zeigten jedoch kaum nennenswerte oder nur mäßige klinische Effekte (Voltolini et al, 2001), obgleich vereinzelt immunologische Veränderungen (höherer Serum-IgG4/ IgE- Quotient und geringere Spätphasen-Hauttestreaktion nach SIT im Vergleich zur Placebogruppe) nachgewiesen werden konnten (Lima et al, 2002).

Momentan liegen zur optimalen Dosis und Behandlungsdauer, Wirkungsweise und Dauer des Therapieerfolges noch nicht ausreichend Daten vor (Frew, 2001).

Auch die präventiven Effekte, die bei der SCIT beschreiben werden (Verhinderung des Etagenwechsels und von Neusensibilisierungen) sind für die SLIT bisher nicht hinreichend belegt (Ludwig, 2006).

Obwohl Internationale Expertengruppen die SLIT mittlerweile positiv (Bousquet et al, 2003) bewerten, und die Zahl der kontrollierten Studien kontinuierlich zunimmt (Canonica et al, 1995; Wilson et al, 2003) reagieren allergologische Fachgesellschaften im deutschsprachigen Raum bisher zurückhaltend in ihrer Beurteilung der SLIT (Kleine-Tebbe et al, 2000; Sennekamp et al, 2002). Häufig ist die Überlegenheit gegenüber Placebo nur am reduzierten Medikamentenverbrauch abzulesen, wohingegen die klinischen Symptome keinen Unterschied zeigen oder umgekehrt.

Probleme, welche zu widersprüchlichen Empfehlungen innerhalb der Literatur führen, sind die nicht standardisierten Allergendosen und Zusammensetzungen der Präparate zur SLIT. Auch lassen sich die Studien oftmals nicht miteinander vergleichen, begründet ist dies in zu kleine Fallzahlen, wenig Studien mit Kindern und unzureichende Charakterisierungen der Patienten.

Nach Meinung einiger Allergologen sollte bis zum sicheren Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern (Hirsch et al, 1997) die lokale Applikation im Kindesalter ebenfalls noch nicht für die Routineanwendung in der Praxis empfohlen werden (Kleine-Tebbe et al, 2000).

Die klinische Praxis zeigt, dass eine Reihe von wichtigen Maßnahmen erforderlich ist, um eine hohe Wirksamkeit der SLIT zu erreichen. Diese Maßnahmen umfassen eine spezifische und genaue Diagnose von Allergien, eine hohe und zuverlässige Compliance der Patienten, eine ausführliche Anleitung und Erklärung durch den Arzt und eine strenge Überwachung der klinischen Symptome und der möglichen Nebenwirkungen (Zwacka, Markert, 2003).

Ein großer Vorteil der SLIT ist die fehlende Invasivität und die geringen Nebenwirkungen, gerade bei Kindern sollten diese Kriterien nicht unterschätzt werden. Unsere Patienten beschrieben die einfache Handhabung und den Vorzug der Einnahme in gewohnter Umgebung als besonders angenehm. So entfallen regelmäßige Arztvisiten, welche meist mit einem hohen Zeitaufwand verbunden sind.

Dennoch beurteilen einige Experten die (tägliche) Allergenapplikation ohne ärztliche Aufsicht als kontrovers, zumal orale und gastrointestinale Beschwerden (Andre et al, 2000) und, wenn auch äußerst selten, leichte systemische Reaktionen nach SLIT berichtet wurden (Malling et al, 1993). Jedoch klagten nur ca. 2% unserer untersuchten Patienten

bei der Einnahme des Präparates über (leichte) allergische Symptome, keiner der Befragten gab ernsthafte oder anaphylaktische Zwischenfälle an.

Denkbar ist, dass sich die Wirkungsweise der SLIT nicht allzu sehr von der der SCIT unterscheidet, sodass auch die SLIT die Fähigkeit besitzt den natürlichen Verlauf einer Allergie zu beeinflussen. Entscheidend für die Wirksamkeit ist der Kontakt der Allergene mit der oralen Mukosa (Canonica, Passalacqua, 2003). Es wird vermutet, dass das Allergen über die Schleimhaut absorbiert wird, und es so zu einem Anstieg des IgG4-Spiegels kommt. So sind die Allergene befähigt die Schleimhaut zu durchqueren und somit das Immunsystem zu mobilisieren. Da die Zelldichte der Langerhanszellen in der sublingualen Mukosa höher ist als im Integument, scheint dies maßgeblicher zum Wirkmechanismus der SLIT beizutragen.

5.4. Datenerhebung

Die Daten der vorliegenden Studie wurden telefonisch erhoben. Da ein telefonisches Interview von den Befragten meist als anonym und persönlich weniger belastend empfunden wird, ist die Verweigerungsrate dementsprechend gering (Bortz, Döring, 2002). Von den erreichbaren Patienten lehnten wenige das Gespräch ab, bei einem Patienten stellte sich jedoch die Problematik des Datenschutzes. Er beschwerte sich bei seinem behandelnden Arzt mit der Begründung, er hätte nicht sein Einverständnis in die Weitergabe seiner Telefonnummer gegeben. Daraufhin wurden alle noch nicht kontaktierten Patienten von den behandelnden Praxen kontaktiert, um ihre Einwilligung für das bevorstehende Telefonat zu bekommen. Ansonsten wurden die Gespräche, meiner Meinung nach, als nicht störend empfunden, vielmehr sahen einige von den Patienten dieses als willkommene Abwechslung und reagierten meist positiv.

Das Telefoninterview ist ein effizientes und das nach wie vor am häufigsten eingesetzte Instrument bei Befragungen, dennoch sind sie nicht für alle Aufgabenstellungen geeignet. Einschränkungen ergeben sich, z.B. gegenüber der persönlichen Befragung aus der Tatsache, dass kein Einsatz von visuellem Material möglich ist. Zudem ist keine Kontrolle der Situation über Mimik und Gestik möglich (Schubert, 2003/2004). Auch sollte man bei einer telefonischen Befragung darauf achten, dass die Dauer von 30 Minuten möglichst nicht überschritten werden sollte, dies würde zu Übermüdungserscheinungen und Informationen mit fraglicher Gültigkeit führen (Blinkert, 2001/2002). Im Durchschnitt

benötigte ich pro Interview ca. 10- 15 min, manchmal auch länger, wenn die Patienten von sich aus zu längeren Gesprächen bereit waren, und Interesse an der Studie zeigten.

Der standardisierte Fragebogen, welcher bereits weiter oben vorgestellt wurde, nahm Anlehnung an die Kriterien von BOUCHARD (Bouchard, 1976; Singer, 1985), demnach sollte überdacht werden, ob die Frage wirklich erforderlich ist?, ob das Interview Wiederholungen enthält?, ob Fragen überflüssig sind, weil man die zu erfragenden Informationen auch anders erhalten kann, ob alle Fragen einfach und eindeutig formuliert und auf den Sachverhalt ausgerichtet sind, ob der Befragte die Fragen potentiell beantworten kann?, ob Gedächtnisstützen oder andere Hilfsmittel die Durchführung des Interviews erleichtern? und ob das Interview genügend Abwechslung enthält, um die Motivation des Befragten aufrecht zu erhalten?.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist darauf zu achten, dass die retrospektive Erfragung der Beschwerden sowie der Medikamentenanwendung nach verhältnismäßig langem Zeitabstand zu Schwierigkeiten des Erinnerns führt. Ebenso bereiteten genau erfragte Zeitangaben, in etwa wann die ersten allergischen Symptome auftraten und wann erstmals mit Medikamenten therapiert wurde, Schwierigkeiten, und mussten oftmals geschätzt werden.

Zur Sicherheit verglich ich die Patientenangaben mit den teilweise zur Verfügung gestellten Bestelldaten, so ließen sich kleinere Ungenauigkeiten ausgleichen.

5.5. Schlussfolgerungen

Die spezifische Immuntherapie wird nach wie vor als Goldstandard und einzige kausale Therapie von allergischen Erkrankungen angesehen. Neben der SCIT, welche lange Zeit als einzige Variante dieser Therapieform angesehen wurde, werden seit einigen Jahren zunehmend alternative Applikationsformen eingesetzt. Besonders die sublinguale Immuntherapie weckt immer mehr das Interesse von Fachgesellschaften, Allergologen und Patienten. In wiederholten kontrollierten Studien wurde ihre Wirksamkeit bestätigt und ihre Bedeutung in der Therapie von Allergien unterstrichen.

Unsere Studie, an welcher 61 Allergiker mittels Telefonbefragungen teilnahmen, bestätigt anhand der subjektiven Einschätzungen die Langzeit-Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie. Des Weiteren zeigt die sehr hohe Weiterempfehlungsrate (75%) und die gute Verträglichkeit (93% „gut“ bis „sehr gut“), dass diese Form der Therapie von den Patienten sehr gut angenommen und vertragen wird. Die Compliance wird durch die

einfache häusliche Anwendung und die selten auftretenden leichten Nebenwirkungen (2%) verstärkt.

Auch die nahezu gleichgute Wirkung bei saisonalen und ganzjährigen Allergenen bestätigt die Vermutung, dass die Wirkmechanismen und Effektivität der SLIT mit denen der SCIT vergleichbar sind.

Auch in der oft kritisierten Problematik der Langzeitwirkung der SLIT, wurde in dieser Studie untersucht. Es zeigte sich, dass die Erfolge der sublingualen Immuntherapie bis weit über den Behandlungszeitraum anhielten, sich bei einigen Patienten sogar weiter verbesserten.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Epidemiologisch ist in den letzten Jahrzehnten eindeutig ein Anstieg der Häufigkeit von allergischen Erkrankungen verzeichnet worden. Auch im Kindesalter gehören Allergien inzwischen zu den häufigsten chronischen Krankheitsbildern. Eine befriedigende Erklärung für diese Entwicklung gibt es bis jetzt nicht.

Eine Vielzahl von symptomatischen Behandlungsansätzen ist bekannt, jedoch gilt die Spezifische Immuntherapie als einzig kausale Therapieoption.

Neben der subkutanen Applikationsform (SCIT), rückt die sublinguale Immuntherapie (SLIT) immer mehr in den Vordergrund. Die Wirksamkeit dieser Behandlung ist bereits durch zahlreiche Studien belegt und auch von der WHO bestätigt worden. Jedoch mangelt es noch immer an Untersuchungen über die Langzeitwirkung. Ziel unserer Studie war es, eine Wirksamkeit, auch über die Behandlungsdauer hinaus, nachzuweisen.

Material und Methoden: Grundlage dieser Studie war ein Fragebogen, welcher in Telefoninterviews abgefragt wurde. Mithilfe der subjektiven Angaben der Patienten bzw. ihrer Eltern wurden u.a. Daten bezüglich des Befindens und Medikamentenverbrauch zu unterschiedlichen Zeitpunkten, der Anwendung und Wirkungsdauer und zur Verträglichkeit gesammelt und ausgewertet. Insgesamt nahmen 61 Patienten mit Sensibilisierungen gegen Baum-, Gräser- und Kräuterpollen sowie Schimmelpilzen, Hausstaubmilben und Haustieren an der Studie teil. Unter den Allergikern wiesen 67% saisonalen, 15% ganzjährige und 18% ganzjährigen Beschwerden mit saisonaler Verstärkung auf. Im Durchschnitt betrug die Therapiedauer 2,5 und die therapiefreie Zeit ca. 2,6 Jahre.

Ergebnisse: Die Auswertung der Daten lieferte sehr positive Ergebnisse. Noch vor Therapie gaben die Patienten ihr Allgemeinbefinden mit 18% als „sehr schlecht“, 40% als „kaum erträglich“, 30% als „erträglich“ und nur 13% als „befriedigend“ an. Während der Therapie kam es schon zu einer deutlichen Verbesserung: nur noch 3% klagten über „sehr schlechtes“ Befinden, 7% über „kaum erträgliche“, 21% über „erträgliche“ Beschwerden, 40% schätzten ihr Befinden mit „befriedigend“, 25% schon mit „gut“ und 5% mit „sehr gut“ ein. Zum Befragungszeitpunkt zeigte sich eine weitere Verbesserung des Allgemeinbefindens: nur noch 2% ordnen ihre Beschwerden bei „sehr schlecht“, 7% bei „kaum erträglich“ und 13% bei „erträglich“ ein. Dagegen beschreiben 13% ihr

Allgemeinbefinden als „befriedigend“, 47% als gut und sogar 18% als „sehr gut“. Nach Therapie bezeichnen 18% der Befragten ihr Befinden als „beschwerdefrei“, 22% als „sehr verbessert“, 39% als „verbessert“, 16% als „unverändert“ und nur 5% als „verschlechtert“. Bei diesen Patienten spielt jedoch auch hier die Noncompliance eine große Rolle.

Auch der Medikamentenverbrauch hat sich positiv verändert: 32% benötigen keine Medikamente mehr, bei 16% hat sich dieser „erheblich verringert“, bei 24% „verringert“, bei 18% ist dieser „gleich geblieben“, „zugenommen“ hat er nur bei 5%, weiter 5% sind sich „unsicher“.

Es kommt folglich bei dem Großteil der Patienten zur Verbesserung der Beschwerden als auch zur Reduktion des Medikamentenverbrauchs.

Die Verträglichkeit des Präparates wurde von den Patienten mit 44% als „sehr gut“, 49% „gut“, 5% als „mäßig“ und von 2% als „schlecht“ empfunden. Einige Patienten klagten über ein leichtes Brennen und Kribbeln der Zunge und Mundschleimhaut nach der Einnahme. Systemische Reaktionen traten bei keinem Allergiker auf, was den Vorteil der SLIT nur unterstreicht.

Der Hauptteil der Patienten würden die SLIT weiterempfehlen, vor allem da diese bei Kindern als außerordentlich angenehm und einfach angesehen wird. Erspart bleibt der regelmäßige, oftmals mit Angst und Unbehagen verbundene, Besuch beim injizierenden Arzt.

Auch nach Behandlungsende hält der positive Effekt der SLIT meist über mehrere Jahre an.

Diskussion: Die sublinguale Immuntherapie befindet sich immer mehr im Vormarsch. Gerade im Kindesalter stellen die fehlende Invasivität und die gute Verträglichkeit eine echte Alternative zur konventionellen subkutanen Applikation dar. Die kurzfristige Wirksamkeit wurde schon in mehreren Studien gezeigt und bestätigt. In vereinzelter Studien zur Langzeitwirkung werden ebenfalls über positive Ergebnisse bezüglich der Verbesserung der Beschwerden und Reduktion des Medikamentenverbrauchs berichtet.

Schlussfolgerung: Auch die vorliegende Arbeit kann den positiven Effekt der SLIT nur unterstreichen. In Zukunft sind weitere, vor allem klinische Studien wünschenswert, damit die sublinguale Immuntherapie ihren Stellenwert etabliert und in internationale Richtlinien stärkere Beachtung findet. Wir hoffen, dass wir mit dieser Arbeit einen kleinen Betrag dazu beisteuern konnten.

Literaturverzeichnis

- 1) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM: Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 969–974
- 2) Akdis CA, Blaser K.: Mechanismen der Immunregulation. Ther. Umschau 2001;58:274–7
- 3) Akdis CA, Blaser K: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Allergy 2000; 55: 522–530
- 4) Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K: Role of Interleukin- 10 in specific immunotherapy. J Clin Invest 1998; 102:98-106
- 5) Alk-Sherax
www.alkscherax.de/downloads/documents/1_2003_allergiestudie.rtf
- 6) Allergen immunotherapy Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J.: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO position paper. Allergy 1998; 53 (Suppl.): 1–42
- 7) Allergie Münchener Medizinischen Wochenschrift 1906;30:1457-1458-: Die erste Erwähnung des Begriffs „Allergie“
- 8) Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H: Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. Int Arch Allergy Immunol 2000; 121: 229–234
- 9) Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judiaca allergen (Par j I) administered by noninjectable routes in healthy human beings. J Allergy Clin Immunol 1997;100:122-129
- 10) Bär C 2001: Vergleich der Interleukin- und CD154-Produktion in T-Zell-Kulturen aus dem Blut gesunder und allergischer Kinder vor und unter

spezifischer sublingualer Immuntherapie (Dissertation). Jena: Friedrich Schiller Universität

- 11) Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758-6
- 12) Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J: Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2- to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27: 1131–1139
- 13) Bennich (H., Ishizaka, K., Ishizaka T., Johansson, S.G.: Comparative antigenic study of E globulin and myeloma IgND. *J. Immunol.* 1969; 102: 826-831)
- 14) Bergmann, R. L., Edenharter, G., Bergmann, K. E., Forster, J., Bauer, C. P., Wahn, V., and Wahn, U. (1998): Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 28, 965-970
- 15) Bergmann, R. L., Niggemann, B., Bergmann, K. E., and Wahn, U. (1997): Primäre Ernährungsprävention atopischer Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkunde* 145, 533-539
- 16) Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M: Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:55-62
- 17) Blinkert B: MS I – WS 2000/2001
- 18) Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C.: Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep;120(3):707-13
- 19) Bortz J, Döring N: Forschungsmethoden und Evaluation für Human und Sozialwissenschaftler Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1984, 1995, 2002; 241-241

- 20) Bouchard T.J.: Field Research Methods: Interviewing, Questionnaires, Participant Observation, Systematic Observation, Unobtrusive Measures. In M.D. Dunette (Ed.), Handbook of Industrial and Organizational Psychology 1976. Chicago: Rand McNally
- 21) Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, et al. : Specific immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. III. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. J Allergy Clin Immunol 1989;83:797-802
- 22) Bousquet J, Michel FB: Specific immunotherapy in asthma. In Reed CE (ed.) Proceedings of the XII. International Congress of Allergology and Clinical Immunology. St. Louis: Mosby 1986:397-402
- 23) Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT.: Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. Allergy 1999;54:249-60
- 24) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N: Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001
- 25) Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J: WHO- Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 1998; 53:1-42
- 26) Brown JL, Frew AJ: The efficacy of oromucosal immunotherapy in respiratory allergy. Clin Exp Allergy 2001;31:8-10
- 27) Canonica GW, Passalacqua G: Noninjection routes for immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 437-438
- 28) Clausen RW, Yanari SS: Immune complex- mediated disease is not a factor in patients on maintenance venom immunotherapy. J Allergy Clin 1983;72:199-203

- 29) Clavel R, Bousquet J, André C: Clinical efficacy of sublingual- swallow immunotherapy: a double-blind, placebocontrolled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493–8
- 30) Dahl R, Stender A, Rak S: Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61(2):185-90
- 31) Debevc F.2006:Immunologische Effekte einer sublingualen Immuntherapie bei Milbenallergikern (Dissertation). Jena: Friedrich Schiller Universität
- 32) Des Roches A, Paradis L, Ménardo JL, et al.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronissinus* extract. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453
- 33) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P et al.: Longlasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206–210
- 34) Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW: Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999;54:1110-1113
- 35) Durham SR, Ying S, Varney VA, et al.: Grass pollen immunotherapy inhibits allergen- induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon- gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996 ; 97 :1356-1365
- 36) Ebner C : Immunological mechanisms operative in allergen- specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;119:1-5
- 37) EFA.: Respiratory Allergies. A problem affecting 80 million people in Europe. EFA Central Office 2001

- 38) Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP.: Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57(4):306-12
- 39) Ferrer M, Sanz ML, Prieto I, Oehling: A Antigen- specific sulphido-leukotrien production and histamin release in pollinotic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:271-277
- 40) Frew AJ, Smith HE: Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 441–444
- 41) Frost L, Johansen P, Pedersen S, et al.: Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium- containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368-372
- 42) Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P: Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005 Aug
- 43) Gell P.G.H., Coombs, R.R.A.: *Clinical Aspects of Immunology*. London: Blackwell, 1963
- 44) Golden DBK, Meyers DA, Kagey- Sobotka A, et al.: Clinical relevance of bee venom specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:486-49
- 45) Grüber, C et al.: Zehn Jahre Multizentrische Allergiestudie MAS-90. *Pädiatrische Allergologie* 3:6-10, 2002
- 46) Hamid QA, Schotman E, Jakobson MR, Durham SR : Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen- induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:254-260
- 47) Hedlin G, Silber G, Naclerio R, et al.: Comparison of the in vivo and in vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:491-500

- 48) Hegenbarth M. 2007: Langzeitbeobachtung von Allergikern nach sublingualer Immuntherapie (Dissertation). Jena: Friedrich Schiller Universität
- 49) Hirsch T, Sahn M, Leupold W: Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 21–27
- 50) Jacobsen L, Dresborg S, Moeller C: Immunotherapy as a preventive treatment. *J allergy Clin Immunol* 1996; 97: 232-237
- 51) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA,: Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10- year follow-up on the PAT-study. *Allergy* 2007;62:943-948
- 52) Janeway CA jr., Trevers P, Walporth M, Shlomchik MJ: Immunologie 5. Auflage Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg Berlin 2001, Kapitel 12 , 506
- 53) Jutel M, Akdis M, Budak.: IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T-cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205–14
- 54) Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D: Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and in increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol* 1996 ;154 :4187-4194
- 55) Kapp A., Wedi B., Breuer K., Petering H: Hrsg. 2002.: Hyposensibilisierung in Klinik und Praxis. Basel: ComMed Healthcare, 30
- 56) Keil A 2006.: Vergleich der Interleukin- und CD154-Expression in T-Zell-Kulturen von gesunden und allergischen Kindern vor und nach spezifischer Immuntherapie (Dissertation). Jena: Friedrich Schiller Universität
- 57) Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L: Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Positionspapier der DGAI, inhaltlich abgestimmt mit dem ÄDA. *Allergo J* 2000; 9: 317–324

- 58) Kleine-Tebbe, J: Spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Atemwegserkrankungen: Schlusswort Dtsch Arztebl 2003; 100(24): A-1688 MEDIZIN: Diskussion
- 59) Kleinhans D, Zöllner I: Therapiestudien zur sublingualen Immuntherapie mit Allergenen. Allergologie 2000;7:349-353
- 60) Kulig, M., Bergmann, R., Tacke, U., U., W., Guggenmoos-Holzmann, I., and Group, M. S. (1998): Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. *Pediatr Allergy Immunol* 9, 61-67
- 61) La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW: Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425–432
- 62) Langbein B, Steiner L, Engel T, Zwacka G, Markert UR: Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei Allergien- Eine Langzeit- Studie mittels Telefoninterviews. *Haut* 2007; 18:81-84
- 63) Lima MT, Wilson D, Pitkin L.: Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 507–514
- 64) Løwenstein H: Purification and characterization of allergens. Summing-up..*Allergy*. 1980 Apr;35(3):210-11
- 65) Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D: Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709–718
- 66) Ludwig, Alika Allergologie: Keine gleichwertigen Therapieoptionen Dtsch Arztebl 2006; 103(3): A-112 / B-94 / C-94

- 67) Malling H-J, Weeke B: Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI). Allergy 1993; 48 (Suppl. 14): 9–35
- 68) Markert UR, Bär C, Niess JH, Vogelsang H, Zwacka G.: Elevated CD154 (CD40 ligand) synthesis in T-cells from allergic patients after nonspecific stimulation in vitro. J Invest Allergol Clin Immunol. 1999 Jul-Aug;9(4):248-52
- 69) Markert UR. :Local immunotherapy in allergy: prospects for the future. Chem Allergy Immunol. 2003; 82:127-35
- 70) Marogna M., Falagiani P., Bruno M., Massolo A., Riva G.:The Allergic March in Pollinosis:Natural History and Therapeutic Implications Results of a Long-Term Parallel Controlled ervational Study. Int Arch Allergy Immunol 2004; 135: 336-342
- 71) Mavroleon G: Restoration of cytokine imbalance by immunotherapy. Clin Exp Allergy 1998;28:917-920
- 72) Medrala W, Malolepszy J, Medrala AW, Liebhardt J: CAST-ELISA test- A new diagnostic tool in pollen allergy. J Invenst Allergol Clin Immunol 1997;7:32-35
- 73) Metzger WJ, Turner E, Patterson R: The safety of immunotherapy during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1978;61:268-273
- 74) Moingeon P.,: Schematische Darstellung der humoralen und zellulären Immunmechanismen bei TypI- Allergie, aus Allergo Journal , Sonderheft 1, 14. Jahrgang, 2005
- 75) Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA: Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109(2):251-256

- 76) Müsken H, Fernández-Caldas E, Marañón F, Franz JT, Masuch G, Bergmann KC.: In vivo and in vitro sensitization to domestic mites in German urban and rural allergic patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(3):177-81
- 77) Nickel, R., Kulig, M., Forster, J., Bergmann, R., Bauer, C. P., Lau, S., Guggenmoos-Holzmänn, I., Wahn, U. (1997): Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 613-617
- 78) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S: Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61(7):855-859
- 79) Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-1573
- 80) Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, Crim C: Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr*. 2005
- 81) Otsuba H, Mezawa A, Ohniski M: Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991;21:115–9
- 82) Pajno GB, Barberio G, De LF: Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392-1397
- 83) Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J: Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 326–332

- 84) Pradalier A, Basset D, Claudel A et al.: Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819–82
- 85) Przybilla B, Rueff F: Insektengiftallergie. *Allergo J* 1999;8:235-238
- 86) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L: Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295-302
- 87) Quirino T, Iemoli E, Siciliani S, Parmiani S, Milazzo F: Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: A double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-1261
- 88) Rak S, Bjornson A, Hakanson L, Sorenson S, Venge P: The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:878-888
- 89) Rak S, Hakanson L, Venge P: Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:706-713
- 90) Rak S, Lowhagen O, Venge P: The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen- allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:470-480
- 91) Renz H. : Das WHO-Positionspapier zur spezifischen Immuntherapie. *Allergo J.* 1999; 8: 239-244
- 92) Renz H: Allergenkarenz- Richtig oder falsch? *Allergo J* 2001;10:250
- 93) Renz H: Spezifische Immuntherapie. In: Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg.). *Allergologie*, Springer Verlag 1998

- 94) Ring J: Angewandte Allergologie. 2. Aufl., München: MMV Medizin Verlag 1991
- 95) Rogers PR, Croft M.: Peptide dose, affinity, and time of differentiation can contribute to the Th1/Th2 cytokine balance. J Immunol. 1999 Aug 1;163(3):1205-13
- 96) Romagnani S: Sort Analytical Review: TH1 and TH2 in Human Diseases. Clin Immunol and Immunopathol No3 1996; 80:225-35
- 97) Sasai, K., Furukawa, S., Muto, T., Baba, M., Yabuta, K., Fukuwatari, Y. (1996): Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. J Pediatr 128, 834-840
- 98) Schadewaldt H: Geschichte der Allergologie. München- Deisenhofen: Dustri 1979
- 99) Schneider S 2005: Analyse immunologischer und klinischer Parameter von Allergikern unter sublingualer Immuntherapie (Dissertation). Jena: Friedrich Schiller Universität
- 100) Schubert C: Einführung in die Methoden der empirischen Sozialforschung: Datengewinnung: Standardisierte Befragung. Institut für Soziologie – WS2003/2004
- 101) Secrist H, Chelen CJ, Wen Y,: Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cell from allergic individuals. J Exp Med 1993; 178:2123-2130
- 102) Sennekamp J, Fuchs T, Hornung B : Empfehlungen zur praktischen Durchführung der spezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Allergo J 2002; 11: 332–338
- 103) Smith HE: Sublingual immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 441–444

- 104) Smith W, Sly PD: Immunotherapy- Anergy, deviation or suppression? Clin Exp Allergy 1998;28:911-916
- 105) Spry CFJ: Eosinophils. A comprehensive review and guide to the scientific and medical literature. Oxford: Oxford University Press 1988
- 106) Steiner L 2005: Studie zur Langzeitwirkung sublingualer Immuntherapie bei Allergikern (Dissertation). Jena: Friedrich Schiller Universität
- 107) Steward GE, Lockey RF: Systemic reactions from allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992;90:567-578
- 108) Van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G: Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. Allergy 2000;55:116-134
- 109) Van- der- Zee JS, Aalberse RC: The role of IgG in immediate- type hypersensitivity. Eur Respir J 1991;(Suppl):91s-96s
- 110) Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Yings S, Jakobson M, Frew AJ, Kay AB, Durham SR: Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen- induced late- phase cutaneous responses. J Clin Invest 1993; 92:644-651
- 111) Vervloet D, Khairallah E, Arnaud A, Charpin J: A prospective national study of the safety of immunotherapy . Clin Allergy 1980;10:59-64
- 112) Vogelbruch M, Nuss B, Korner M, Kapp A, Kiehl P, Bohm W: Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminium- adsorbed depot preparations. Allergy 2000;55:883-88
- 113) Voltolini S, Modena P, Minale P: Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy. Double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. Allergol Immunopathol (Madr) 2001; 29: 103–110

- 114) Werninghausen G.: Allergische Rhinokonjunktivitis, Allergo J 2003; 12: 182-94
- 115) WHO/IUS: Allergen Nomenclature Subcommittee.1995.Allergen nomenclature.Clin Exp Allergy,25:27-37
- 116) Wilson DR, Irani AM, Walker SM.: Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. Clin Exp Allergy 2001; 31: 1705–1713
- 117) Wilson DR, Nouri-Aria KT, Walker SM.: Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 971–976
- 118) Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR: Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford
- 119) Winther L, Moseholm L, Reimert CM: Basophil histamine release, IgE, eosinophil counts, ECP, and EPX are related to the severity of symptoms in seasonal allergic rhinitis. Allergy 1999;54:436-445
- 120) Wüthrich B: Epidemiology and natural history of atopic dermatitis. Allergy Clin Immunol Int 1996;83:77–82. 2003;33:1205–14. 241
- 121) Abramson M, Puy R, Weiner J: Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. Allergy 1999; 54: 1022–1041
- 122) Zwacka G, Markert UR. Therapeutische Verfahren der sublingualen Immuntherapie in der klinischen Praxis. Chem Allergy Immunol. 2003; 82:44-52

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1	Häufigste Inhalationsallergene in Deutschland (Bergmann et al., 2002)	- 3 -
Abbildung 2	Schematische Darstellung der humoralen und zellulären Immunmechanismen bei Typ I- Allergie (Moingeon 2005)	- 5 -
Abbildung 3	Behandelnde Ärzte	- 37 -
Abbildung 4	Alter der Patienten zum Befragungsdatum (n=61)	- 37 -
Abbildung 5	Alter der Patienten zum Therapiebeginn (n=61)	- 38 -
Abbildung 6	ORALVAC plus, Grundbehandlung (Informationsmaterial Bencard)	- 49 -
Abbildung 7	Dosisschema ORALVAC plus (Informationsmaterial Bencard)	- 50 -
Abbildung 8	Verteilung der Patienten auf die zu erfragenden Allergene. Mehrere Nennungen von Allergenen waren bei Mehrfachallergien möglich	- 53 -
Abbildung 9	Verteilung der Allergien auf saisonale, ganzjährige und ganzjährige mit saisonaler Verstärkung	- 54 -
Abbildung 10	Ausprägung der Beschwerden im Jahr	- 55 -
Abbildung 11	Behandlungsdauer in Jahren	- 55 -
Abbildung 12	Zeitraum nach Therapieende	- 56 -
Abbildung 13	Alter zu Therapiebeginn	- 57 -
Abbildung 14	Zeit von Symptombeginn bis Beginn symptomatische Therapie	- 58 -

Abbildung 15	Zeit von Symptombeginn bis Start SLIT	- 58 -
Abbildung 16	Andere Immuntherapien vor der SLIT mit ORALVAC (plus)	- 59 -
Abbildung 17	Art der Einnahme	- 59 -
Abbildung 18	Allgemeinbefinden vor, während und nach Therapie	- 61 -
Abbildung 19	Veränderung des Allgemeinbefinden, Zeitraum „vor“ bis „während“ Therapie (n=61)	- 62 -
Abbildung 20	Veränderung des Allgemeinbefinden, Zeitraum „während“ bis „jetzt“ (n=55)	- 62 -
Abbildung 21	Veränderung des Allgemeinbefinden, Zeitraum „vor“ bis „jetzt“ (n=55)	- 63 -
Abbildung 22	Symptome des Patientenkollektivs, unterteilt in „saisonale Beschwerden“, „ganzjährige bzw. ganzjährige mit saisonaler Verstärkung“ und Gesamtanzahl; (n=61)	- 64 -
Abbildung 23	Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal-vorkommenden Allergien (n=40bzw.36)	- 65 -
Abbildung 24	Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal-vorkommenden Allergien (n=40/36)	- 65 -
Abbildung 25	Vergleich der Beschwerden durch Konjunktivitis vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig, bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien(n=15 bzw. 14)	- 66 -
Abbildung 26	Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig bzw. ganzjährig mit	

	saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=15/14)	- 66 -
Abbildung 27	Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal-vorkommenden Allergien (n=36 bzw. 32)	- 67 -
Abbildung 28	Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal-vorkommenden Allergien (n=36 bzw. 32)	- 68 -
Abbildung 29	Vergleich der Beschwerden durch Rhinitis vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig, bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=17 bzw. 15)	- 69 -
Abbildung 30	Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und jetzt bei ganzjährig bzw. ganzjährig mit saisonaler Verstärkung vorkommenden Allergien (n=17 bzw. 15)	- 69 -
Abbildung 31	Vergleich der Beschwerden durch Asthma vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal-vorkommenden Allergien (n=14)	- 70 -
Abbildung 32	Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und beim letzten Pollenflug bei saisonal-vorkommenden Allergien (n=14)	- 71 -
Abbildung 33	Vergleich der Beschwerden durch atopische Dermatitis vor Therapie, während Therapie und jetzt (n=14 bzw. 12)	- 72 -
Abbildung 34	Vergleich des Medikamentenverbrauchs vor Therapie, während Therapie und jetzt bei atopischer Dermatitis (n=14 bzw. 12)	- 72 -

Abbildung 35	Allgemeinbefinden zum Befragungszeitpunkt im Vergleich zu vor der Therapie (n=55)	- 73 -
Abbildung 36	Aktueller Medikamentenverbrauch im Vergleich mit vor Therapie (n=55)	- 74 -
Abbildung 37	Verträglichkeit von ORALVAC (plus) (n=61)	- 74 -
Abbildung 38	Weiterempfehlung der SLIT mit ORALVAC (plus) (n=55)	- 75 -
Abbildung 39	Beendigung der Therapie (n=55)	- 76 -
Abbildung 40	Erneuter Behandlungsbedarf nach Therapieende (n=55)	- 76 -
Abbildung 41	Auftreten von neuen Allergien während der Behandlung bzw. nach Therapieende (n=55)	- 77 -
Abbildung 42	Informationsquellen über die Diagnose „Allergie“, Mehrfachnennungen waren möglich	- 78 -
Abbildung 43	Vergleich des Allgemeinbefindens während Therapie und zum Befragungszeitpunkt im Zeitraum von 1 bis 3 Jahren nach Therapieabschluss (n=35)	- 79 -
Abbildung 44	Vergleich des Allgemeinbefindens während Therapie und zum Befragungszeitpunkt im Zeitraum von mehr als 3 Jahren nach Therapieabschluss (n=20)	- 79 -
Abbildung 45	Immunologische Wirkmechanismen der spezifischen Immuntherapie mit Allergenen	- 86 -

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. habil. Udo Markert für die freundliche Überlassung des Themas, die wissenschaftliche Betreuung, die umfassende Unterstützung bei der Konzipierung, Durchführung und Auswertung der Untersuchung.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Jablonski, Dr. Rahmel und Dr. Paix für die klinische Betreuung der Patienten und die Bereitstellung der Patientendaten bedanken.

Bei der Firma BENCARD bedanke ich mich für die geleistete Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat: PD Dr. med. habil. Udo Markert, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ein ähnlicher Fragebogen wurde bereits in der Dissertation von Liane Steiner benutzt.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift des Verfassers

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Betty Langbein
Geburtsdatum: 14.03.1984, in Weimar
Wohnort: 99423 Weimar, Pfeifferstraße 18
Telefon: 0176- 23267897
E- Mail: Betty.Langbein@gmx.de
Familienstand: ledig

Schulbildung:

- 1990- 1994 Grundschule “Käthe Kollwitz”, Weimar
- 1994- 2002 Gymnasium “Friedrich- Schiller”, Weimar
 - 2002 Abitur

Studium:

- 2002- 2007 Zahnmedizinstudium in Jena,
„Friedrich Schiller- Universität“
- 2005 Physikum
- Dezember 2007 Staatsexamen Zahnmedizin

Beruf:

- seit 1.04.2008 Assistenz Zahnärztin in Weimar
Praxis Dr. med. Plaul

Publikationsliste

1. Langbein B, Steiner L, Engel T, Markert UR.
Long term effects of sublingual immunotherapy: A follow-up study performed through phone interviews in Germany.
XXV Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, EAACI, June 2006, Vienna, Austria, abstract 818, p 231-232
2. Langbein B, Steiner L, Engel T, Zwacka G, Jablonski K, Paix D, Rahmel U, Markert UR.
Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie: Eine Follow-up Studie mit Telefon-Interviews. 29. Kongress des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen, September 2006, Wiesbaden, Germany. Allergo J 2006; 15: S72-73
Oral presentation
3. Markert UR, Peterseim F, Hegenbarth F, Langbein B, Steiner L, Engel T.
Meta-Analyse von 3 Telefon- Interview basierten Studien zur Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie. 2. Gemeinsamer Deutscher Allergie-Kongress, September 2007; Lübeck, Germany. Allergo J 2007; 16:S92-93
4. Langbein B, Steiner L, Engel T, Zwacka G, Markert UR: Langzeitwirkung der sublingualen Immuntherapie bei Allergien. Eine Langzeitstudie mittels Telefoninterviews. Haut 2007; 18:81-84

